

**KLINIK UND LABORPARAMETER
BEI CHRONISCHER PANKREATITIS
UNTER SPEZIELLER BERÜCKSICHTIGUNG DER
DISACCHARIDASEN DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT**

FRANZ BRANDL

FSB

Disbui. München
1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der 2. Medizinischen Abteilung
Gastroenterologie und Hepatologie
Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen
Chefarzt Prof. Dr. Kaess

KLINIK UND LABORPARAMETER
BEI CHRONISCHER PANKREATITIS
UNTER SPEZIELLER BERÜCKSICHTIGUNG DER
DISACCHARIDASEN DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT

DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Brandl

aus

Hilpoltstein

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Kaess

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. P. Lehnert
Prof. Dr. med. G. Hübner

Mitbetreuung durch den Dr. med. O. Kuntzen
prom. Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.88

D a n k s a g u n g

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Chefarzt Professor Dr. med. H. Kaess bedanken für die freundliche Themenstellung zu dieser Dissertation sowie für die Möglichkeit, an der von ihm geleiteten Medizinischen Klinik die vorgelegte Studie durchzuführen.

Besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. O. Kuntzen für die geduldige Betreuung der gesamten Dissertationsarbeit, für die sehr kompetente Hilfestellung bei der Lösung von offenen Fragen sowie für die interessante wissenschaftliche Diskussion.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen des Gastroenterologischen Labors, die an der Auswertung der Gewebeproben beteiligt waren, und den Mitarbeitern des Instituts für Biomathematik der TU München, die mich bei der statistischen Auswertung der Erhebung unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, die mir unter manchen Entbehrungen das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und bei meiner Ehefrau für die geleistete Schreibaarbeit.

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Themenwahl und Fragestellung	1
1.2	Überblick über die gegenwärtige Literatur	2
1.2.1	Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis	2
1.2.1.1	Alkoholische Pankreatitis	2
1.2.1.2	Chronische Pankreatitis und Eiweißmangel	3
1.2.1.3	Hyperparathyreoidismus	4
1.2.1.4	Hyperlipoproteinämie	5
1.2.1.5	Hereditäre Pankreatitis	5
1.2.1.6	Sonderformen	6
1.2.1.7	Genetische Disposition	7
1.2.2	Disaccharidasenmangel	8
1.2.2.1	Definition	8
1.2.2.2	Häufigkeit	10
1.2.2.3	Interaktion von Lactasemangel und gastrointestinalen Erkrankungen	11
2	Methodik	15
2.1	Modus der Gruppeneinteilung	15
2.2	Erhebung der Daten	16
2.3	Auswahlkriterien bei chronischer Pankreatitis	18
2.4	Statistische Auswertung	20
2.5	Bestimmung der Disaccharidasen	20
2.5.1	Durchführung der Biopsie	21
2.5.2	Auswertung der Biopsie	21
2.5.3	Bedeutung des Entnahmeortes	22
2.6	Festlegung des isolierten Lactasemangels	23
3	Ergebnisse	30
3.1	Beobachtungen bei chronischer Pankreatitis	30
3.1.1	Häufigkeiten der untersuchten Merkmale	30
3.1.1.1	Anamnese und Allgemeinbefund	30
3.1.1.2	Spezielle Pankreasdiagnostik	32
3.1.1.3	Laborparameter	33

3.1.2	Vergleich zwischen den Untergruppen "Lactase normal" und "isolierter Lactasemangel"	34
3.1.2.1	Anamnese und Allgemeinbefund	35
2.1.2.2	Spezielle Pankreasdiagnostik	36
3.1.2.3	Laborparameter	37
3.1.3	Vergleich der Daten nach dem Geschlecht	38
3.1.3.1	Anamnese und Allgemeinbefund	38
3.1.3.2	Spezielle Pankreasdiagnostik	39
3.1.3.3	Laborparameter	40
3.1.4	Beziehung der untersuchten Merkmale zum Patientenalter	41
3.1.5	Kombination von einzelnen Merkmalen	45
3.1.5.1	Anamnesedauer	45
3.1.5.2	Untergewicht	47
3.1.5.3	Akuter Schub	47
3.1.5.4	Schmerzen	48
3.1.5.5	Diabetes mellitus	49
3.1.5.6	Pankreasverkalkungen	50
3.1.5.7	Triglyceride	50
3.2	Verhalten der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut	50
3.2.1	Bei chronischer Pankreatitis	51
3.2.1.1	Anteil des Lactasemangels	53
3.2.1.2	Geschlecht	54
3.2.1.3	Alter	55
3.2.1.4	Anamnesedauer	57
3.2.2	Vergleich der vier Patientengruppen	59
3.2.2.1	Anteil des Lactasemangels	60
3.2.2.2	Enzymaktivitäten	60
3.2.2.2.1	Lactase	60
3.2.2.2.2	Saccharase	61
3.2.2.2.3	Trehalase	62
3.2.2.2.4	Maltase	63

3.2.2.3	Vergleich zwischen den Untergruppen "Lactase normal" und "isolierter Lactasemangel"	64
3.2.2.4	Geschlecht	65
3.2.2.5	Alter	66
4	Diskussion	68
4.1	Anamnese und Klinik der chronischen Pankreatitis	68
4.1.1	Alter	68
4.1.2	Geschlecht	68
4.1.3	Alkohol- und Nikotinabusus	68
4.1.4	Schmerzverhalten	69
4.1.5	Diabetes mellitus	70
4.1.6	Pankreasverkalkungen	71
4.1.7	Exokrine Pankreasfunktion	71
4.2	Laborparameter	73
4.2.1	Triglyceride	73
4.2.2	Cholesterin	74
4.3	Verhalten der Disaccharidasen	74
4.4	Bedeutung des Lactasemangels	76
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	82

1 Einleitung

1.1 Themenwahl und Fragestellung

Anlaß der vorgelegten Arbeit war die Beobachtung von Lohse et al. (1982), daß ein isolierter Lactasemangel in der Dünndarmschleimhaut bei einer Gruppe von Patienten mit chronischer Pankreatitis häufiger auftrat als bei der Normalbevölkerung. Da isolierter Lactasemangel eine erblich bestimmte Eigenschaft ist, könnte aus der beobachteten Konstellation auch eine erbliche Disposition zur chronischen Pankreatitis bei isoliertem Lactasemangel gefolgert werden.

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis ist seit über einem Jahrzehnt in Mitteleuropa im Anstieg begriffen, was zum einen auf den Fortschritt in den diagnostischen Möglichkeiten, zum anderen jedoch auch auf einen wachsenden Alkoholkonsum in unserer Gesellschaft zurückzuführen ist; die Copenhagen Pankreatitis Study (1981) gibt die Prävalenz der chronischen Pankreatitis mit 27 Fällen/100 000 Einwohner an sowie eine jährliche Inzidenz von 8,2/100 000 Einwohner.

Da nach langjährigem Alkoholismus nur eine Minderzahl der betroffenen Fälle in eine chronische Pankreatitis mündet und die Kombination von Pankreatitis und Leberzirrhose bei dem gleichen Individuum nur selten auftritt, stellt nach Amann (1980) der Alkohol wahrscheinlich nur einen Sekundärfaktor für die Entstehung einer dieser Krankheiten dar; er postuliert einen noch unbekannten selektiven Primärfaktor, der für die potentielle genetische Disposition zu einer der genannten Erkrankungen verantwortlich ist.

Um die Vermutung einer hereditären Disposition bestimmter Patienten für das Auftreten einer chronischen Pankreatitis nach langjähriger Alkoholexposition in Verbindung mit einem isolierten Lactasemangel zu bringen, haben wir eine prospektive Untersuchung bei einem erweiterten Patientenkreis vorgenommen. Es wurde untersucht, ob die Häufigkeit des isolierten Lactasemangels und allgemein das Verhalten der Disaccharidasen in der Dünndarmschleimhaut in Beziehung zu bestimmten klinischen und labormedizinischen Parametern sowie zum Verlauf und Schweregrad der chronischen Pankreatitis steht. Für die Erörterung dieser Fragestellung erschien es uns zunächst von wesentlichem Interesse, bestimmte Phänomene und Abhängigkeiten innerhalb des Patientenkollektivs mit chronischer alkoholischer Pankreatitis zu erfassen. Die Ergebnisse wurden denen von Patienten

ten mit alkoholischer Leberzirrhose, mit Ulcus duodeni und Patienten ohne pathologischem Organbefund am Gastrointestinaltrakt gegenübergestellt.

1.2 Überblick über die gegenwärtige Literatur

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Zum besseren Verständnis der Terminologie werden hier die derzeit aktuellen Formen der chronischen Pankreatitis (= CP) präsentiert.

1.2.1.1 Alkoholische Pankreatitis

Über die besondere Rolle des Alkoholmißbrauchs als auslösender Faktor der CP in den Industriegesellschaften Europas und Nordamerikas besteht kein Zweifel. Die CP alkoholischer Genese verläuft immer als calcifizierende Pankreatitis, unabhängig davon, ob bereits Organverkalkungen nachgewiesen werden können (Sarles und Sahel, 1976). Die calcifizierende Form stellt die häufigste Ausprägung der CP dar (Sarles, 1984), die Pankreasverkalkungen markieren jedoch keinen Typ der Erkrankung, sondern zeigen nur ihren Schweregrad an (Worning, 1984). Die Krankheit kann entweder rezidivierend mit akuten Schüben oder gleichmäßig progredient verlaufen.

Während bei der alkoholischen Pankreatitis zumindest im Frühstadium über 95 % der Patienten Schmerzen empfinden, kann der Verlauf bei anderen Formen der CP bei bis zu 50 % der Fälle schmerzlos sein (Amann et al. 1984).

Nach Sarles und Sahel (1976) richtet sich die geographische Verteilung der CP eng nach dem durchschnittlichen Alkoholkonsum einer Bevölkerung, wenn gleichzeitig ein Kalorien- oder Proteinmangel in der Ernährung ausgeschlossen ist.

Amann et al. (1984) sehen in einer täglichen Aufnahme von mehr als 80 g reinen Äthylalkohols über fünf Jahre und länger den entscheidenden Risikofaktor für den Beginn des Leidens. Die Erkrankung wird meist nach dem ersten akuten Schub diagnostiziert, der in einem sehr variablen Zeitraum nach drei bis zwanzig Jahren Alkoholmißbrauchs beobachtet wird. Die Art des alkoholischen Getränks scheint keine Rolle zu spielen (Lehnert, 1979).

Für Durbec und Sarles (1978) liegt eine lineare Beziehung zwischen der Dauer des Alkoholkonsums und der Häufigkeit des Auftretens einer CP vor. Die mittlere Expositionszeit bis zum Beginn des Leidens beträgt im Krankengut von Sarles (1984) bei Frauen 13 Jahre, bei Männern 17 Jahre. Dies deckt sich mit den Zahlen von Lehnert (1979), der für weibliche Patienten durchschnittlich 11 Jahre und für männliche 18 Jahre Alkoholexpositionszeit angibt.

Das weibliche Pankreas scheint also empfindlicher auf den Alkoholabusus zu reagieren, da aber der Anteil von weiblichen Alkoholikern in unserer Gesellschaft zumindest im letzten Jahrzehnt geringer war, findet Amann (1980) lediglich 15 % Frauen in seinem Krankengut, bei Sarles und Sahel (1976) beträgt der Anteil der weiblichen Kranken gar nur 7 %.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erkrankungsbeginn schwankt in der Literatur zwischen 36 und 39 Jahren (Amann et al. 1984; Sarles und Sahel, 1976), liegt also ca. 13 Jahre früher als bei der biliären Pankreatitis, die bei einem Patientenalter von 50,7 Jahren im Mittel einsetzt (Sarles und Sahel, 1976).

Die pathophysiologischen Überlegungen bezüglich der Rolle des Alkohols bei der Pankreasschädigung sind noch sehr widersprüchlich. Die Vermutung, daß das bei Alkoholikern vermindert abgebaute Acetaldehyd für die chronisch-entzündlichen Organveränderungen verantwortlich ist, konnte bisher nicht bewiesen werden (Worning, 1984). Auch ein direkter Angriff des Alkohols an der Pankreaszelle wird diskutiert (DiMagno und Go, 1972). Baum und Iber (1973) sehen in der Stimulation der Pankreassekretion nach Alkoholaufnahme bei gleichzeitig hohem Fett- und geringem Eiweißanteil der Nahrung einen wichtigen ätiologischen Grund.

Sarles und Sahel (1976) stellten bei Alkoholikern mit CP eine signifikant höhere Eiweiß- und Fettzufuhr als bei Kontrollgruppen fest; sie nehmen an, daß wegen des erhöhten Gehalts an Enzymeiweißen im Pankreassaft Proteinpfropfe ausfallen, die später calcifizieren und so als Pankreassteine die kleinen Gänge verschließen oder Gangläsionen verursachen. Dabei scheint einem verminderten Gehalt an sogenanntem PSP (= Pankreassteinprotein) im Pankreassaft besondere Bedeutung zuzukommen, da durch dieses Defizit angeblich erst Calciumkristalle ausgefällt werden können (Sarles, 1974).

1.2.1.2 Chronische Pankreatitis und Eiweißmangel

Die CP tritt nicht nur gehäuft in Ländern mit hohem Alkoholkonsum (mit oder ohne eiweiß- und fettreicher Ernährung) auf, sondern auch in Populationen mit Eiweißmangelernährung, wie sie vor allem in tropischen Gegenden gesehen wird. Dies gilt besonders für Entwicklungsländer des fernen Ostens (Indien, Indonesien) und der afrikanischen Tropen (Uganda, Nigeria). Eine Alkoholinduktion kann bei der tropischen Pankreatitis ausgeschlossen werden, die entscheidenden ätiologischen Faktoren sind die kalorien- und proteinarme Ernährung; auch eine mangelnde Fettaufnahme wird als Ursache diskutiert (Sarles, 1984).

Die durch den Eiweißmangel bedingte Pankreasinsuffizienz, die auch beim Kwashiorkor im Kindesalter beschrieben wird, ist anfangs noch reversibel, kann jedoch bei längerfristiger Unterernährung in das Vollbild der Pankreatitis mit atrophischen Organveränderungen übergehen (Lehnert, 1979).

Der Krankheitsprozeß kann sowohl verkalkend als auch fibrosierend verlaufen; die Symptomatik gleicht der der alkoholischen Pankreatitis, der Erkrankungsbeginn liegt jedoch bei durchschnittlich 12,5 Lebensjahren (in Indien) deutlich tiefer (Sarles und Sahel, 1976).

Grendell (1983) erklärt diese Form der Erkrankung pathogenetisch allein mit der Hypoproteinämie, da ein Defizit an Aminosäuren zu einem verminderten Enzymaufbau und so zu einer Pankreasinsuffizienz führen soll. Da das Pankreas einen hohen Proteinumsatz aufweist, sinkt der Bikarbonat- und Lipase-Output bei Eiweißmangelernährung, wobei die Lipase noch empfindlicher als das Trypsin reagiert (Descos et al., 1977). Nach Regan und DiMagno (1980) verursacht ein Proteinmangel sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion, nach Beendigung der Eiweißkarenz sind sowohl die Sekretionsminderung als auch entstandene atrophische Veränderungen weitgehend rückläufig. In unseren Breitengraden hingegen ist eine Malnutrition, wie sie auch bei Alkoholikern beobachtet werden kann, als alleiniger ätiologischer Faktor für eine CP unwahrscheinlich; auch hier sind Organveränderungen, wie auch bei Fällen mit Malabsorption (z. B. Sprue), reversibel (Descos et al., 1977).

1.2.1.3 Hyperparathyreoidismus

Die CP bei einem primären Hyperparathyreoidismus wird nur selten beobachtet. Sarles (1984) stellt bei nur 5 - 7 % der Patienten mit Hyperparathyreoidismus eine Koinzidenz mit der CP fest, bei Stafford und Grand (1982) beträgt dieser Anteil sogar nur 1,5 %.

Der auslösende Mechanismus wird in dem hohen Kalziumgehalt des Pankreassaftes gesehen, der eine Bildung von Kalk-Eiweiß-Präzipitaten im Gangsystem mit konsekutiven Organschäden begünstigt (Lehnert, 1979).

1.2.1.4 Hyperlipoproteinämie

Daß Hyperlipoproteinämien vom Typ I, IV und V das Auftreten von rezidivierenden Pankreatitiden beeinflussen können, wurde schon von Löffler et al. (1971) beobachtet. Die Koinzidenz der familiären Hyperlipoproteinämie mit der Pankreatitis wird für den Typ I mit 30 %, für Typ IV mit 15 % sowie für Typ V mit 30 - 40 % angegeben (Buch et al., 1980). Nicht nur die primären, sondern auch die sekundären Hyperlipoproteinämien (z. B. nach Alkohol oder Diabetes mell.) können eine Pankreatitis auslösen (Lehnert, 1979).

Lange Zeit gab es eine kontroverse Diskussion über die zeitliche Reihenfolge der Interaktion zwischen Hyperlipoproteinämie und CP: Während Buch et al. (1980) die Pankreatitis aufgrund des Alkoholismus als Ursache für einen erhöhten Serumtriglyceridspiegel sehen, besteht heute die Auffassung, daß hohe Triglyceride im Blut eine Pankreatitis induzieren können, die aber meist nur akut verläuft und sehr selten in eine chronische Pankreasinsuffizienz übergeht. Die Induktion einer CP durch die Hyperlipoproteinämie von Typ I und V wurde jedoch schon beschrieben (Stafford und Grand, 1982).

Die metabolischen Zusammenhänge der Organdestruktion sind bei dieser Form der Erkrankung jedoch noch nicht geklärt.

1.2.1.5 Hereditäre Pankreatitis

Für die hereditäre CP, die nach der Mukoviszidose die zweithäufigste Erbkrankheit des Pankreas darstellt, wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz angenommen (Horstkotte et al., 1985). Im Gegensatz zur CP alkoholischer Genese setzt die Erkrankung zu 80 % unter

dem 20. Lebensjahr ein, der mittlere Krankheitsbeginn liegt bei 10 - 12 Jahren (Stafford und Grand, 1982).

Für die Diagnose einer hereditären Pankreatitis müssen bekannte Ursachen wie Alkoholismus, Eiweißmangelernährung, Cholelithiasis, Hyperparathyreoidismus oder Mukoviszidose ausgeschlossen sein. Da der Verlauf bezüglich der Komplikationen wie Verkalkungen, rezidivierende Schmerzen, exokrine und endokrine Insuffizienz und die pathologisch-anatomischen Veränderungen keine klare Unterscheidung zwischen alkoholischer und hereditärer Pankreatitis zulassen (Horstkotte et al., 1985), scheint die diagnostische Differenzierung beider Formen nur bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter einfach zu sein; denn zur hereditären Pankreatitis können auch erwachsene Alkoholiker zählen, wenn das Leiden bei ihnen familiär gehäuft auftritt. Dies erklärt sich dadurch, daß die hereditäre Pankreatitis im Kindesalter oft asymptomatisch verläuft; wenn jedoch später Alkoholgenuß als additiver Faktor hinzukommt, manifestiert sich die Erkrankung manchmal erst im Erwachsenenalter. So beschreiben auch Stafford und Grand (1982) ab dem 17. Lebensjahr einen zweiten Erkrankungsgipfel der hereditären CP. Die Noxe Alkohol muß also zu einem gewissen Grad auch bei der Diagnose der hereditären Pankreatitis berücksichtigt werden. Auch eine familiäre Häufung muß bei der variablen Penetranz des Erbgangs nicht immer vorliegen, geschweige denn erkannt werden.

Die bisher in der Literatur vorgenommene konkrete Differenzierung der hereditären Pankreatitis von der alkoholischen Pankreatitis (Sarles und Sahel, 1976; Lehnert, 1979) hält aus den genannten Gründen einer kritischen Betrachtung nicht stand, da die Definition der hereditären Pankreatitis als eigenständige Erkrankungsform mehr aus dem Ausschluß anderer ätiologischer Faktoren geboren wurde; außerdem wird mittlerweile für sämtliche Formen der CP eine genetische Disposition angenommen, die zu einem gewissen Grad eine familiäre Häufung der Erkrankung bedingen kann und deren grundsätzliche Abgrenzung von einem Erbgang mit variabler Penetranz unsicher ist.

1.2.1.6 Sonderformen

Es sollen noch zwei weitere Formen der CP erwähnt werden, die von Amann (1980) im Rahmen der "idiopathischen Pankreatitis" deklariert wurden. Für die idiopathische senile Pankreatitis wird eine vaskuläre Genese, z.B. infolge einer Arteriosklerose, vermutet, unter Umständen in Verbin-

dung mit nutritiven Faktoren.

Die idiopathische juvenile Pankreatitis betrifft vor allem Männer; das Altersmittel liegt bei ca. 26 Jahren und die Erkrankung ist wahrscheinlich genetisch bedingt.

1.2.1.7 Genetische Disposition

Im indischen Staat Kerala beträgt die Häufigkeit der CP im Autopsiematerial der Hindus 5,5 % bei Ausschluß von Alkoholmißbrauch und obwohl eine Eiweißmangelernährung nur im Kindesalter vorliegt (Sarles und Sahel, 1976). Aus diesem Grund wird ein zusätzlicher genetischer Faktor für die Ätiologie der CP erörtert, der in dieser Population vermehrt vorliegen muß. Die Möglichkeit einer latenten, unter Umständen angeborenen Belastung leitet sich vor allem aus der Tatsache ab, daß nur eine begrenzte Zahl von Alkoholikern und von Menschen mit Unterernährung sowie Eiweißmangel eine CP bekommen. Die Beobachtung, daß bei einigen Patienten eine CP schon bei einem täglichen Verbrauch von ca. 20 g reinen Äthylalkohols entstand, verstärkt die Annahme einer genetischen Kausalität neben der eigentlichen Noxe.

Die Suche nach einem genetischen Marker war bisher jedoch wenig erfolgreich. Ein früher angenommener Zusammenhang zur Blutgruppe O konnte bisher nicht bestätigt werden. Auch die von einigen Autoren proklamierte Korrelation zwischen der CP und dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B 13 konnte nicht bewiesen werden (Worning, 1984). Lankisch et al. (1980) fanden in ihrer Untersuchung eine Übereinstimmung der HLA-Verteilung zwischen der CP und der Gesamtbevölkerung. Die Erniedrigung des schon oben erwähnten PSP (= Pankreassteinprotein) könnte eine Rolle spielen, da es bei allen bekannten Formen der CP angeblich vermindert ist (Sarles, 1984).

Auch die erhöhte Laktoferrinkonzentration im Pankreassaft der Pankreatispatienten könnte eine genetische Disposition zu diesem Leiden anzeigen. Durch das hohe Laktoferrin könnte eine Ausfällung anderer Eiweißmoleküle begünstigt werden, sodaß die entstehenden Proteinpfropfen die kleinen Pankreasgänge okkludieren.

Auf der weiteren Suche nach den genetischen Grundlagen der CP wurde in Südafrika bei 110 Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis ein gehäufte Alpha-1-Antitrypsinmangel festgestellt (Marks et al., 1980); diese Beobachtung wurde bisher jedoch andernorts noch nicht bestätigt.

Auch die Mukoviszidose als autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit wurde im Zusammenhang mit einer Disposition zur CP diskutiert (Sarles und Sahel, 1976).

Hereditäre Unterschiede könnten auch die Verlaufsform der Erkrankung beeinflussen: so bemerkten Marks et al. (1980) bei Schwarzen einen schwereren Krankheitsverlauf in Bezug auf die Symptomatik der CP sowie eine schlechtere Prognose als bei weißen Patienten in Südafrika.

Ob jedoch für die verschiedenen Formen der CP unterschiedliche genetische Marker existieren oder alle das gleiche Fundament besitzen (da trotz vielfältiger ätiologischer Faktoren die CP einen einheitlichen Verlauf nimmt), ist ebenso unbekannt wie die Struktur der genetischen Disposition. Daher verdient auch die Schlußfolgerung aus der Beobachtung von Lohse et al. (1982), daß ein isolierter Lactasemangel in einem genetischen Zusammenhang zur CP steht, eine nähere Überprüfung, was Gegenstand dieser Arbeit ist.

1.2.2 Disaccharidasenmangel

1.2.2.1 Definition

Der mit Abstand häufigste Disaccharidasenmangel in der Dünndarmschleimhaut ist der Lactasemangel. Es muß zwischen einer primären und sekundären Form unterteilt werden.

Vom primären Lactasemangel klar getrennt werden muß die familiäre Lactoseintoleranz, bei der es im Säuglingsalter nach Milchgenuß zu Unverträglichkeitserscheinungen kommt, die jedoch nach 12 bis 18 Lebensmonaten meistens rückläufig sind. Auslöser dieser Symptomatik ist die Resorption der ungespaltenen Lactose (Caspary, 1983). Bei der familiären Lactoseintoleranz liegt die Lactaseaktivität im Normbereich, nach Bergoz (1980) ist die Kapazität der Lactase in Relation zur Lactosebelastung durch die Muttermilch zu gering, es handelt sich also um eine Lactosemalabsorption bei Normolactasie.

Der primäre Lactasemangel besteht aus zwei verschiedenen Formen: dem kongenitalen Lactasemangel des Neugeborenen sowie dem isolierten Lactasemangel des Erwachsenen.

Der Lactasemangel des Neugeborenen tritt weit seltener auf und manifestiert sich klinisch mit der ersten Milchernährung durch wäßrige Durchfälle, die nach Elimination der Milch aus der Nahrung wieder verschwin-

den (Bergoz, 1980). Die Ursache ist wahrscheinlich ein Defekt in der Proteinsynthese, die für die Lactasebildung am Bürstensaum verantwortlich ist; dieser Defekt wird als autosomal-rezessiv vererbt angenommen (Caspary, 1983).

Bei dem isolierten Lactasemangel des Erwachsenen, auch als erworbener Lactasemangel oder Hypolactasie bezeichnet, sind die Lactaseaktivitäten meist höher als bei der kongenitalen Form (Savilathi et al., 1983). Es kommt zu einer genetisch fixierten Abnahme der zum Zeitpunkt der Geburt noch normalen Lactaseaktivität. Diese Abnahme beginnt mit ca. 18 Monaten und entwickelt sich meist zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr zum Vollbild des Lactasemangels (Bergoz, 1980). Später ändern sich die Lactaseaktivitäten in der Dünndarmschleimhaut nach bisheriger Kenntnis nicht mehr. Auch bei dieser Form gilt eine genetische Ursache als gesichert, infolge einer Synthesestörung des Lactaseproteins wird vermutlich ein minderwertiges oder fehlerhaftes Enzym produziert (Caspary, 1983). Nur der Lactasemangel des Erwachsenen ist Gegenstand dieser Untersuchung. Während der primäre Lactasemangel als isolierter Funktionsausfall der Mucosazelle zu verstehen ist, wobei keine morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut zu erkennen sind, kann ein sekundärer Lactasemangel als Begleiterscheinung von chronischen Entzündungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, bei Zöliakie, Parasitosen, Eiweißmangelernährung, nach Arzneimittelaufnahme sowie nach chirurgischen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt beobachtet werden (Rossi und Lentze, 1984). Die Lactase ist ein sehr labiles Enzym, das auch schon bei unerheblichen Entzündungen des Dünndarms stark reduziert sein kann. Zwar antworten alle Disaccharidasen mit einer Erniedrigung ihrer Aktivitäten, bei strukturellen Mucosaschäden reagiert jedoch die Lactase wegen der geringen Kapazität ihrer Enzymaktivität und ihrer Lokalisation vorwiegend an der Zottenspitze der Mucosa am empfindlichsten (Diwok und Hütter, 1968; Alpers, 1981). Bolte et al. (1973) fanden bei verschiedenen gastroenterischen Leiden (u. a. auch der CP) eine reduzierte Lactose- und Trehaloseabsorption, während die Saccharoseabsorption noch unbeeinträchtigt blieb. Bergoz (1980) beobachtete bei bis zu 46 % der Patienten mit Colitis ulcerosa einen sekundären Lactasemangel; die Lactaseaktivität kann auch bei Gastroenteritis und nichttropischer Sprue isoliert vermindert sein (Caspary, 1983). Eine isolierte Hypolactasie darf daher nicht immer, sondern nur mit hoher Wahrscheinlichkeit als genetisch determiniert angesehen werden.

Mangelformen bei anderen Disaccharidasen treten seltener als bei der Lactase auf. Ein isolierter Saccharasemangel ist in Nordamerika bei 0,2 % der Einwohner zu finden, bei den Eskimos in Grönland soll der Anteil sogar 10 % betragen (Bergoz, 1980). Nach Ravich und Bayless (1983) wurde ein isolierter Trehalasemangel erst bei 3 Patienten beschrieben; Bergoz (1980) gibt dafür jedoch einen Prozentsatz von 2 % für Mitteleuropäer an. Ein isolierter Maltasemangel ist bis jetzt noch nicht bekannt geworden.

1.2.2.2 Häufigkeit

Als Phänomen der genetischen Determination des Erwachsenen-Lactasemangels sieht man eine unterschiedliche ethnische und rassische Häufigkeitsverteilung. So nimmt bei Indern und Thailändern die Lactaseaktivität schon bei Kindern mit 3 bis 4 Jahren ab, bei Finnen frühestens ab dem 5. Lebensjahr und bei amerikanischen Negeren erst zum Ende der Kindheit mit 14 Jahren (Rossi und Lentze, 1984).

Nach Bolte et al. (1973) liegt der Anteil des Lactasemangels in Deutschland bei 16 %, Symptome einer Lactoseintoleranz bei sonst gesunden Patienten stellten sie zu 3 % fest; bei den verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen zeigen aber bis zu 35 % der Fälle Unverträglichkeitsercheinungen nach dem Genuß von Milch oder Milchprodukten. Sahi et al. (1983) geben für Finnland eine Incidenz des Lactasemangels von 17 % an, während in Dänemark der Anteil 3 % und in Schweden gar nur 1 % betragen soll (Caspary, 1983). Das durchschnittliche Auftreten des Lactasemangels liegt in Mittel- und Nordeuropa bei Ansicht mehrerer Literaturstellen ungefähr im Bereich von 5 bis 20 %, während sie im Mittelmeerraum bei Italienern, Spaniern, Griechen sowie bei Nordafrikanern über 20 % betragen soll (Paris et al., 1972). Nach Bianchi Porro et al. (1981) wurde in Italien bei 63 % der Patienten mit rezidivierenden Abdominalbeschwerden bei ansonsten unauffälliger gastroenterologischer Diagnostik ein isolierter Lactasemangel entdeckt. Am höchsten liegt der Anteil des Lactasemangels bei den Bantunegern in Afrika sowie bei einigen Stämmen in Nigeria mit fast 100 % (Bolte et al., 1973). Auch bei Ostasiaten (Korea, China, Philippinen, Singapur), Indern, Mexikanern und Eskimos in Grönland wird zu 60 - 95 % eine Hypolactasie (Uribe et al., 1980; Bergoz, 1980) gefunden.

An deutlichsten wird die unterschiedliche genetische Disposition in Län-

dern sichtbar, in denen zwei verschiedene Rassen bei langsamer Assimilation ihrer Lebensgewohnheiten vorkommen. So beträgt die Frequenz des Lactasemangels in Israel bei Juden 61 %, während er bei arabischen Bewohnern zu 81 % zu finden ist. Der Anteil des Lactasemangels bei weißen Nordamerikanern wird wie in Europa zwischen 5 - 20 % angesiedelt, während 70 - 75 % ihrer schwarzen Mitbürger erniedrigte Lactaseaktivitäten besitzen (Caspary, 1983). Durch diese Tatsache wird auch die lange diskutierte Adaptationstheorie widerlegt, die das Ausmaß der Lactaseaktivität nur mit den Ernährungsgewohnheiten, in erster Linie dem Milchkonsum einer Population, begründet. Denn nach Seely (1982) persistiert die Lactase bei den erwachsenen Europäern nur deshalb, weil sie wegen ihrer Lebensweise als "Hirten" eher benötigt wird als bei den "Jägern" in Asien oder Afrika. Nach Rossi und Lentze (1984) jedoch wird die Lactasesynthese nicht durch eine gesteigerte Lactosezufuhr induziert, da bei Ratten die genetisch fixierte Aktivitätsabnahme der Lactase durch erhöhte Lactoseernährung nicht verhindert werden konnte. Bergoz (1980) bemerkte eine Adaptation an die Lactose zwar bei Colibakterien und teilweise auch bei der Ratte, beim Menschen konnte jedoch durch vermehrte Lactosebelastung experimentell keine Erhöhung der Lactaseaktivität erzielt werden. Nur für die Saccharase wird eine Induktion durch fruktosereiche Kost beschrieben (Bergoz, 1980).

Eine Gewöhnung von anfangs symptomatischen Hypolactasiepatienten an Milch ist zwar bis zum völligen Verschwinden von Intoleranzerscheinungen möglich, die Lactasewerte bleiben bei diesem Vorgang jedoch unverändert (Bergoz, 1980).

Falls eine lactosefreie Ernährung tatsächlich eine temporäre Hypolactasie induzieren sollte, ist diese reversibel (Diwok und Hütter, 1968) und daher vom primären Lactasemangel zu unterscheiden. Ein weiteres Argument gegen die Adaptationstheorie wird dadurch angeführt, daß trotz der erhöhten Disaccharidbelastung des Dünndarms nach einer Magenresektion die Frequenz des Lactasemangels bei gastrektomierten Patienten mit 25 % höher als in der Gesamtbevölkerung angegeben wird, die Anpassung also nur unzureichend verläuft (Jussila et al., 1972).

Aus all den genannten Gründen ist heute die Position der Adaptationstheorie zugunsten der genetischen Kausalität des Lactasemangels des Erwachsenen verlassen worden.

1.2.2.3 Interaktion von Lactasemangel und gastrointestinalen Erkrankungen

Um den Lactasemangel bei CP unter dem Aspekt einer gemeinsamen genetischen Ausgangsbasis zu beurteilen, muß zuerst der Einfluß der CP und anderer gastrointestinaler Krankheiten sowie bestimmter Noxen auf das Verhalten der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut untersucht werden, um nicht die Reihenfolge zwischen Ursache und Wirkung zu vertauschen.

Bei allen gastrointestinalen Erkrankungen mit Reduktion der Enterozytenzahl wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lymphom, Lymphangiectasie, M. Whipple, Sprue sowie nach Alkoholismus wird eine sekundäre Disaccharidasenverringering beobachtet, die jedoch für die Auslösung einer Intoleranzsymptomatik meist zu milde ausfällt (Bergoz, 1980). Dies trifft ebenso für die Kachexie bei Eiweißmangelernährung oder nach langem Fasten zu (Ravich und Bayless, 1983), der Enzymmangel ist jedoch nach Beseitigung der Ursache wieder rückläufig. Nach Rambaud et al. (1973) sind eine niederkalorische Ernährung und eine Proteinmalabsorption nicht nur für eine reversible Malabsorption von Disacchariden verantwortlich, sondern können ebenso den Glucosetransport der Dünndarmmucosa beeinträchtigen.

Die sekundäre Kohlenhydratmalabsorption, die sich manchmal nach diskreten entzündlichen Mucosaveränderungen äußern kann (Kelch et al., 1976), wird durch den Zottenverlust der Dünndarmschleimhaut erklärt; die Aktivitäten der Disaccharidasen sind normalerweise in den Mikrovilli maximal, während sie in den Krypten nicht gemessen werden (Bergoz, 1980). Nach Broszinski et al. (1979) wird die Ultrastruktur der Mucosa des Jejunums, wo die höchsten Enzymaktivitäten beobachtet werden, durch Alkoholabusus und Proteinmangelernährung zerstört; eine Regeneration und Beseitigung dieser sekundären Veränderungen ist jedoch auch im fortgeschrittenen Stadium nach wenigen Wochen möglich. Auch Portela-Gomes et al. (1974) sahen bei bis zu 77 % der Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose Schäden in der Ultrastruktur der Dünndarmmucosa, die nach einigen Monaten Alkoholabstinenz vollständig reversibel waren.

Der Mechanismus der Alkoholwirkung ist noch unklar; es existiert entweder ein direkter toxischer Effekt hoher Alkoholkonzentrationen auf die Mucosazelle oder die Schäden stellen die Konsequenz von metabolischen Störungen durch die Alkoholoxydation dar. So resultiert nicht nur eine Malabsorption von Vitamin B₁₂, Folsäure und Aminosäuren, sondern auch

ein Disaccharidasenmangel. Auch der Folsäurenmangel kann bei Alkoholikern indirekt Mucosaveränderungen, wie z. B. die Verkürzung der Mikrovilli, induzieren (Green, 1983). Im Tierexperiment wurden sowohl bei Langzeitdosen als auch bei einmaliger Gabe von Alkohol morphologische Veränderungen der Darmschleimhaut mit einer konsekutiven Verringerung der Lactase- und Saccharaseaktivitäten gesehen (Baraona et al., 1974). Nach Bode et al. (1982) kann eine chronische Alkoholfütterung von Ratten die Lactasewerte im Vergleich zu gesunden Ratten senken, beim Menschen werden jedoch die Lactase, Saccharase und Maltase bei weißen im Gegensatz zu schwarzen Alkoholikern unverändert gemessen. Da aber bei schwarzen Patienten ohnehin 70 - 75 % zu einer Hypolactasie neigen, dürfte die Ursache für dieses Ergebnis, zumindest in Bezug auf die Lactase, weniger im Alkoholkonsum als in der genetischen Disposition gesehen werden (s. 1.2.2.2). Perlow et al. (1977) bemerkten bei fast allen Alkoholikern niedrigere Lactase- und Saccharaseaktivitäten.

Bevor aus diesen Beobachtungen der Schluß eines sekundären Lactasemangels auch nach einer alkoholischen Pankreatitis gezogen wird, sind weitere Ausführungen notwendig. Pitchumoni et al. (1980) stellten eine signifikant geringere Aufnahme von Kalorien, Fett und Eiweiß bei den Patienten mit langjähriger CP fest und machen diese Unterernährung für Mucosaschäden verantwortlich. Nach Zastrow (1974) führt die pankreatogene Maldigestion über Mucosaveränderungen zu einer sekundären Malabsorption; als Ursache dafür sieht er die lokale Wirkung unverdauter Nahrungsbestandteile auf die Dünndarmschleimhaut. Auch ein sekundärer Enteropeptidasemangel der Dünndarmmucosa bei gleichzeitiger exokriner Pankreasinsuffizienz wurde schon registriert, der aber reversibel sein kann (Rossi und Lentze, 1984). Diwok und Hütter (1968) stellten bei experimenteller akuter Pankreatitis einen transienten sekundären Lactasemangel fest. Balas et al. (1980) beobachteten im Tierexperiment nach einer Pankreasligatur beim Hamster eine Verkleinerung der Resorptionsfläche der Mikrovilli. Die daraus folgende Disaccharidasenverringering wurde ebenso von Kwong et al. (1978) und Batt et al. (1979) bei exokriner Pankreasinsuffizienz nach Tierversuchen bestätigt.

Die sekundäre Schädigung des Bürstensaums der Mucosa wird mit dem niedrigen duodenalen pH bei CP in Verbindung gebracht (Grendell, 1983). Auch der Proteinmangel, wie er in der Ernährung von Alkoholikern häufig gefunden wird, führt neben einer Reduktion der Pankreassekretion zusätzlich zu Läsionen der Dünndarmschleimhaut (Green, 1983). Doch bei den

durch Alkoholabusus und Eiweißmangelernährung (eine nicht seltene Kombination bei CP) verursachten Mucosaschäden ist der sekundäre Lactasemangel nie völlig isoliert, da die Trehalase mit ihrer vergleichbaren Aktivität ähnlich vulnerabel wie die Lactase ist (Cook, 1967; Römer et al., 1983). So wurde auch bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn schon ein sekundärer Trehalasemangel diagnostiziert (Bolte et al., 1973).

Andere Autoren bestreiten hingegen einen sekundären Lactasemangel nach einer Pankreatitis. Regan und DiMagno (1980) sahen bei Dünndarmbiopsien von Patienten mit primärer Pankreasinsuffizienz infolge CP weder morphologische noch enzymatische Alterationen. Nach Bergoz (1980) steigen die Disaccharidasenaktivitäten bei CP, cystischer Fibrose, Diabetes mellitus und Obesitas, da bei den genannten Diagnosen eine geringere proteolytische Enzyminaktivierung vorliegen soll. In Übereinstimmung dazu haben Alpers und Seetharam (1977) einen erhöhten Enzymgehalt der Dünndarmschleimhaut bei CP gemessen. Nach einer Theorie von Ravich und Bayless (1983) können die pankreatischen Proteasen, Lysolecithin und Gallensäuren die Disaccharidasen der Dünndarmmucosa abbauen; daher würden die Disaccharidasenaktivitäten bei Pankreasinsuffizienz steigen.

Damit das Bild der Wechselwirkungen zwischen Pankreas und Enzymen der Dünndarmschleimhaut abgerundet wird, muß auch noch die Möglichkeit einer sekundären Pankreatitis nach Magen-Darm-Erkrankungen mit Disaccharidasenmangel erörtert werden. Eine intestinale Malabsorption, wie sie z. B. von Morbus Crohn, Sprue oder Postgastrektomiesyndromen verursacht werden kann, kann eine sekundäre Pankreasinsuffizienz induzieren, die jedoch nach Besserung der Grunderkrankung wieder reversibel ist. Der Grund hierfür liegt entweder in der mangelnden Freisetzung von pankreasstimulierenden Hormonen aus der geschädigten Dünndarmschleimhaut oder in der Minderresorption von Nahrungsproteinen, die für die Synthese der Pankreasenzyme benötigt werden (Weinstein und Herskovic, 1968). Nach Regan und DiMagno (1980) entwickeln 42 % der Patienten mit nichttropischer Sprue eine geringe bis mäßige Einschränkung der Pankreasfunktion, 10 % gar eine schwere exkretorische Insuffizienz im Rahmen einer CP. Sie führen diese Tatsache auf die Mangelernährung zurück (s. 1.2.1.2).

Da jedoch weder bei der sekundären Pankreasinsuffizienz nach Dünndarmaffektionen noch bei den alkoholischen chronischen Pankreatitiden mit ak-

zessorischen intestinalen Mucosaschäden der Lactasemangel isoliert auftritt (vor allem im Verhältnis zur Irehalase), kann einer eventuell vorhandenen Koinzidenz von CP und Hypolactasie (Lohse et al., 1982) wohl keine übliche Ursache-Wirkung-Beziehung zugrunde liegen, sondern muß eine genetische Assoziation diskutiert werden. Eine gemeinsame genetische Basis wurde früher schon einmal für die cystische Fibrose und den Lactasemangel vermutet, konnte jedoch von Antonowicz et al. (1978) anhand empirischer Untersuchungen nicht bestätigt werden. Auch der Zusammenhang zwischen Hypolactasie und Osteoporose auf hereditärer Grundlage blieb bis heute fraglich (Güller et al., 1973; Bergoz, 1980). Ein genetischer Kontext zwischen der Leberzirrhose und dem kongenitalen primären Lactasemangel bei Kindern zwischen 6 und 36 Monaten, deren Eltern und gesunde Zwillinge ebenfalls lactoseintolerant sind, wurde in Indien festgestellt (Dhatt et al., 1983). Die Bedeutung dieser Beobachtung muß jedoch relativiert werden, da in Indien über die Hälfte der Einwohner ohnehin nur über niedrige Lactaseaktivitäten verfügt.

Insgesamt bietet die Literatur ein diffuses Bild über das Verhalten der Disaccharidasen bei Pankreaserkrankungen, die Verbindung chronische Pankreatitis und isolierter Lactasemangel des Erwachsenen stellt noch Neu-land dar.

2 Methodik

2.1 Modus der Gruppeneinteilung

Wir haben in einer prospektiven Studie bei 63 Patienten mit chronisch-rezidivierender Pankreatitis klinische Merkmale erhoben sowie Biopsien aus der Dünndarmschleimhaut nach der Aktivität der Disaccharidasen untersucht. Diese Befunde haben wir denen eines Vergleichskollektivs gegenübergestellt. Bei der "Normalpopulation", die sich aus 88 Mitgliedern zusammensetzt, wurden die Biopsien im Zuge einer meist routinemäßigen endoskopischen Untersuchung zur diagnostischen Abklärung entnommen, ohne daß eine gastroenterologische Erkrankung mit einem potentiellen Einfluß auf die Aktivität der Disaccharidasen festgestellt werden konnte.

Um eventuelle Besonderheiten bei der CP speziell auf die Erkrankung und nicht nur auf eine Variation der Dünndarmenzymwerte nach alkoholischer

Schädigung zurückführen zu können, wurden des weiteren die Biopsieergebnisse von 62 Patienten mit nachgewiesener alkoholischer Leberzirrhose und ohne Hinweise auf eine Pankreaserkrankung zum Vergleich herangezogen. Außerdem wurde eine Gruppe von 46 Patienten gebildet, bei denen ein Ulcus duodeni gefunden wurde, jedoch keine alkoholische Leber- oder Pankreaserkrankung.

Für die Aufstellung der vier Hauptgruppen wurde zusätzlich gefordert, daß alle Mitglieder älter als 16 Jahre sind, so daß der isolierte Lactasemangel sicher vollständig entwickelt ist. Als weitere mögliche Fehlerquelle wurden auch alle Patienten aus Populationen, in denen die Inzidenz des Lactasemangels höher als in Mitteleuropa ist (z. B. Mittelmeerraum, siehe auch 1.2.2.2), von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.2 Erhebung der Daten

Bei der Normalpopulation sowie den beiden Klassen "Leberzirrhose" und "Ulcus duodeni" wurden das Geschlecht, das Alter und die Aktivitäten der Disaccharidasen Lactase, Saccharase, Trehalase und Maltase notiert.

Um jedoch der Intention dieser Arbeit zu genügen, ätiologische und pathogenetische Gesichtspunkte der CP in Bezug zum Auftreten eines Lactasemangels zu untersuchen, wurde für diese Erkrankung ein erweiterter Erhebungsbogen erstellt, den die Abbildung 1 dokumentiert.

Besonderer Wert neben den schon bei den Vergleichsgruppen genannten Variablen wurde dabei auf anamnestische (Alkohol-, Nikotinabusus, Krankheitsdauer) und klinische (Symptomatik, Komplikationen) Aspekte der CP gelegt, um andere mutmaßliche Einflüsse auf die Entwicklung eines isolierten Lactasemangels zu erkennen. Weiterhin werden die Ergebnisse der für die spezielle Pankreasdiagnostik erforderlichen Untersuchungen (Röntgen, Sonographie, ERCP, Funktionstests) sowie die während des stationären Aufenthalts gemessenen Laborparameter aufgeführt, die im weitesten Sinne mit der Erkrankung in einem Zusammenhang stehen können.

Der Erhebungsbogen in Abb. 1 enthält jeweils die Informationen über den Patienten, die zum Zeitpunkt der Entnahme der Dünndarmbiopsie vorlagen.

Patient No. _____

Alter _____

Geschlecht _____

Körpergröße _____ cm

Körpergewicht _____ kg

Erstuntersuchung ☐ Nachuntersuchung ☐

Alkoholanamnese seit _____ Jahren

Entzugssyndrom ☐

Alkohol bis KH-Aufnahme ☐ seit längerem kein Alkohol ☐

Zigarettenrauchen: nicht ☐ bis 25/d ☐ über 25/d ☐

Pankreatitisanamnese seit _____ Jahren

Jetzt erste Pankreatitis ☐

Jetzt akuter Pankreatitisschub abgelaufen ☐

Wieviele Pankreatitisschübe bereits festgestellt _____

Schmerzen ☐

Diabetes mellitus ☐

D. m. mit Insulintherapie ☐ mit Tabletten-therapie ☐

Aufnahmeuntersuchung:

Triglyceride	TG	mg %
Cholesterin	CH	mg %
Harnsäure	HSR	mg %
Calcium	CA	mmol/l
Gamma-GT		U/l
Serumlipase		U/l

ERCP-Befund: keiner vorhanden ☐

normal ☐ gering patholog. ☐ mäßig ☐ stark ☐

Sekretin-CCK-Test: keiner vorhanden ☐

normal ☐ gering patholog. ☐ mäßig ☐ stark ☐

Röntgenolog. Verkalkungen im Pankreas: ja ☐ nein ☐

Gallensteine: ja ☐ nein ☐

ambulanter Patient ☐

stationärer Patient ☐

Zeitdifferenz zwischen stat. Aufnahme und Biopsieentnahme:

0 - 2 Tg ☐ 3 - 6 Tg ☐ mehr als 6 Tg ☐

Dünndarmblindbiopsie ☐ Biopsie bei Endoskopie ☐

Lactase U/g

Saccharase U/g

Trehalase U/g

Maltase U/g

isolierter Lactasemangel ☐

Abb. 1: Erhebungsbogen Chronische Pankreatitis

2.3 Auswahlkriterien bei chronischer Pankreatitis

Die Patienten wurden nach einheitlichen Kriterien ausgewählt. Alle 63 Patienten, die schließlich in der Studie verblieben, hatten mindestens einen stationären Aufenthalt in einem Zeitraum zwischen Juni 1979 und April 1984 in der V. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing oder zwischen Mai und Juli 1984 in der II. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Bogenhausen. Bei allen Fällen lag ein gesicherter Alkoholabusus vor, der sich teilweise über Jahrzehnte erstreckte. Eine zuverlässige Datierung der Expositionszeit war jedoch nur in wenigen Fällen möglich, so daß in der Auswertung auf diesen Punkt verzichtet wurde. Die Art des aufgenommenen Äthylalkohols wurde von uns nicht exploriert, da sie keine Auswirkungen auf den Verlauf der Krankheit hat (Lehnert, 1979).

Da wir nur alkoholinduzierte chronische Pankreatitiden analysieren wollten, mußten wir andere ätiologische Faktoren soweit wie möglich ausklammern. Patienten mit einer langen Gallensteinanamnese wurden wegen einer möglichen biliären Disposition zu einer CP nicht berücksichtigt, obwohl die Cholelithiasis wohl häufiger eine akut-rezidivierende Pankreatitis verursacht. Nach Lehnert (1979) sind ohnehin nur 2,5 % der chronischen Pankreatitiden überwiegend auf eine Cholelithiasis zurückzuführen. Nur die wenigen Fälle, bei denen zusätzlich neben einer langjährigen alkoholischen Pankreatitis ein asymptomatischer Gallenstein diagnostiziert wurde und eine frühere Choledocholithiasis nicht bekannt war, wurden in der Studie belassen.

Nach Betrachtung sowohl der Kalziumwerte als auch der früheren Krankengeschichte war bei keinem der untersuchten Fälle ein Hyperparathyreoidismus bzw. eine Hypercalciämie anderer Genese als pankreatitisauslösender Faktor festzustellen; auch hypocalcämische Werte, wie sie bei schweren Verlaufsformen einer Pankreatitis vorkommen sollen, traten in unserem Krankengut nicht auf. Im Kern der Sicherung der Diagnose "Chronische Pankreatitis" stehen der röntgenologische Nachweis von Verkalkungen des Pankreas sowie die ERCP und der Sekretin-Pankreozymin-Test. Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Untersuchungen wurden jeweils in vier Schweregrade eingeteilt: nicht, gering, mäßig oder stark pathologisch. Zumindest eine dieser beiden diagnostischen Methoden mußte für eine positive Auswahl zu unserem Untersuchungskollektiv pathologisch ausfallen. Der Sekretin-Pankreozymin-Test wurde bei unseren Patienten erst nach Ab-

klingen eines akuten Schubs im Intervall durchgeführt, da eine akute Pankreatitis im Gegensatz zur CP zu einer temporären, reversiblen exokrinen Pankreasinsuffizienz führen kann. Gegenstand dieser Untersuchung soll jedoch nur die chronisch-rezidivierende Pankreatitis mit bleibendem pathologischen Organbefund sein.

Bezüglich der Symptomatik der Krankheit wurde der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu peptischen Ulcera, Cholelithiasis, abdominellen Malignomen oder auch einer eventuellen Schmerzmittelabhängigkeit besondere Bedeutung zugemessen, da sie für ähnliche Schmerzen wie bei Pankreatitisschüben verantwortlich sein könnten. Das Schmerzprofil der Patienten muß differenziert beurteilt werden, da Klagen über Beschwerden nach teilweise unterschiedlicher Analgetikadosis und Substitution von Pankreasenzymen abnehmen. Hinsichtlich der diagnostischen Abklärung wurde auch beachtet, daß die klinischen Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz u. U. mit denen einer Lactoseintoleranz konvergent sein können (Abdominalschmerzen, Diarrhoen, Meteorismus).

Patienten nach chirurgischen Eingriffen am Pankreas wurden aus der Studie herausgenommen, weil sich durch die Operation die physiologischen Beziehungen zwischen Pankreas und Duodenum bzw. Dünndarm gänzlich ändern können, wie z. B. der Sekretfluß über die untersuchte Schleimhaut. Auch die Symptomatik der Erkrankung kann sich z. B. nach einer Pankreaticojejunostomie anders darstellen; aus diesem Grund ergibt sich vielleicht ein zu geringer Anteil an diagnostizierten Pankreaspseudocysten, da die betroffenen Patienten wegen ihrer persistierenden Schmerzen eher chirurgisch versorgt werden als Erkrankte ohne Pseudocysten.

Weiterhin entfielen aus der Statistik auch die Fälle, die sich früher einer Operation im Magen-Darm-Trakt unterziehen mußten, wegen möglicher Auswirkungen auf die Aktivitäten der Disaccharidasen des Dünndarms: da die Magenfüllung und verzögerte Abgabe der aufgenommenen Nahrung aus dem Reservoir wichtig für eine reguläre Lactoseabsorption ist, könnten infolge einer Sturzentleerung (z. B. nach Magenresektion) Intoleranzerscheinungen auftreten (Ravich und Bayless, 1983). Nach Bergoz (1980) können bis zu 70 % der gastrektomierten Patienten postoperativ eine Lactoseintoleranz entwickeln, dasselbe trifft auch für Dünndarmresektionen zu.

In diesem Zusammenhang sollte noch erwähnt werden, daß bei keinem unserer Fälle mit CP eine klinisch relevante Disaccharid-Mangelverwertung oder eine familiäre Kohlenhydratintoleranz aus der Kindheitsanamnese be-

kannt war. Auch von einer familiären Häufung einer CP nichtalkoholischer Genese bei unseren Patienten besitzen wir keine Kenntnis.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse fand im Leibnitz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften nach dem Programm SPSS (Statistical package for the social sciences) statt. Zu Beginn wurden die Häufigkeiten (Frequencies) der erhobenen Merkmale, unterteilt nach Gruppen und Untergruppen, errechnet. Zum Vergleich von quantitativen Merkmalen (z. B. Enzymaktivitäten, Alter) zwischen einzelnen Gruppen oder qualitativen Variablen wurde der Mann-Whitney-N-par-Test (auch Wilcoxon-Test oder Rangsummentest) verwendet. Die Überprüfung der Resultate dieses Tests erfolgt bei grenzwertigen Signifikanzen im Kruskal-Wallis-Test. Zusammenhänge zwischen rein qualitativen Variablen wurden durch Crosstabs (Vierfeldertafeln) ermittelt, deren Ergebnisse rechneten wir mit dem Fisher-Exact-Test nach.

Um das Verhältnis zwischen rein quantitativen Variablen zu veranschaulichen (z. B. Krankheitsdauer gegen Enzymaktivität), wurden Scattergrams (Streuungsdiagramme) angefertigt und der Grad der Korrelation errechnet; die Überprüfung erfolgte mit Hilfe der Korrelationskoeffizienten nach Kendall und Spearman. Schließlich wurden noch Histogramme der relativen Häufigkeiten der Enzymwerte nach der Methode "SPSS-Frequencies-PV-Kunz" aufgestellt.

2.5 Bestimmung der Disaccharidasen

Um Enzymmangelzustände bei der Disaccharidassimilation zu erkennen, eignen sich Aktivitätsbestimmungen der Disaccharidasen aus Biopsien der Dünndarmschleimhaut besser als Kohlenhydratbelastungstests.

So klagen Patienten mit Hypolactasie wegen noch vorhandener Restaktivitäten der Lactase oft über keine Intoleranzsymptome, während Kranke mit starken Lactoseunverträglichkeitserscheinungen nur geringgradig erniedrigte Lactasewerte zeigen können (Asp und Dahlquist, 1974). Nach Jussila et al. (1972) besteht keine Korrelation zwischen den in Dünndarmbiopsien gemessenen Lactaseaktivitäten und den Ergebnissen eines bei den gleichen Probanden durchgeführten Lactosebelastungstests.

2.5.1 Durchführung der Biopsie

Die Gewebsementnahme aus der Dünndarmschleimhaut kann auf zwei Wegen erfolgen. Bei der Blindbiopsie, z. B. mit der Baumgartner-Sonde, können mehrere Gewebeproben hintereinander an verschiedenen Stellen des Dünndarms entnommen werden. Die endoskopischen Biopsien erfolgen aus dem möglichst magenentfernten Bereich, dem unteren Duodenalknie oder der Pars descendens duodeni. Die dabei erhaltenen Werte der Enzymbestimmungen sind mit denen der Dünndarmblindbiopsie gut zu vergleichen.

Der Zeitpunkt der Gewebsementnahme fand nicht vor dem dritten Tag nach stationärer Aufnahme statt, um dadurch den systematischen Fehler einer temporären Mucosaschädigung, z. B. durch Alkohol, gering zu halten.

Da in vielen Fällen die Biopsien nicht wiederholt werden konnten, schätzten wir die intraindividuelle Variation anhand einiger Kontrollbiopsien ab: wir sahen in fast allen Fällen eine Bestätigung der Erstergebnisse sowohl im absoluten als auch im relativen Verhältnis der Disaccharidasenwerte zueinander; dies galt bei den Hypolactasiepatienten ebenso wie bei den Patienten mit normalen Lactaseaktivitäten. Daher konnten weitere Zweitbiopsien zu einem späteren Zeitpunkt entfallen.

2.5.2 Auswertung der Biopsie

Die labortechnische Auswertung der Biopsien erfolgte nach der Methode von Dahlquist. Aus den biopsierten Partikeln der Schleimhaut wird ein Homogenat hergestellt, nach einer Verdünnung mit destilliertem Wasser und der Inkubation der Homogenatsproben mit den Substratlösungen der entsprechenden Disaccharide wird nach 30 Minuten die Reaktion durch Erhitzen abgebrochen; danach wird die freigesetzte Glucose im Überstand mit dem Photometer gemessen.

Anschließend werden die Enzymaktivitäten aus der Bestimmung der Glucosekonzentration und Proteinkonzentration unter Berücksichtigung der Verdünnung des Homogenats errechnet und in Einheiten der Disaccharidase pro Gramm Protein (U/g) wiedergegeben.

Bei jedem Patienten stellen die gemessenen Disaccharidasenaktivitäten die Mittelwerte aus 4 verschiedenen Gewebeproben dar, die mehrere Zentimeter voneinander entfernt entnommen wurden.

2.5.3 Bedeutung des Entnahmeortes

Die Disaccharidasenbestimmungen im proximalen Jejunum, ca. 20 bis 30 cm hinter dem Treitz'schen Band, sind repräsentativ für die Maximalaktivitäten der Bürstensaumenzyme (Bergoz, 1980; Caspary, 1983). Am duodeno-jejunalem Übergang betragen die Aktivitäten meist nur die Hälfte der Maximalwerte der Disaccharidasen. Nach Sterchi (1981) erreicht die Saccharase aber erst im mittleren Jejunum ihr Maximum und die Aktivitäten sämtlicher Disaccharidasen sinken im distalen Jejunum und im Ileum wieder ab. Skovbjerg (1981) hingegen registrierte im distalen Ileum die höchsten Maltaseaktivitäten, während hier die Lactase immer niedrig ist. Da also die absoluten Werte breit gefächert sind, gewinnt das relative Verhältnis zwischen den einzelnen Disaccharidasen zusätzlich an Bedeutung. Bergoz (1980) gibt diese Relation zwischen Lactase : Saccharase : Trehalase : Maltase mit $0,7 : 3 : 1 : 8$ an; diese Zahlen gelten bei einer Gewebsentnahme 20 - 30 cm hinter dem Treitz'schen Band. Diese Relation ist jedoch beim Individuum nicht immer konstant, sondern in verschiedenen Dünndarmregionen variabel (s. oben): daher sollen zur richtigen Einordnung interindividuell möglichst ähnliche Entnahmeorte gewählt werden.

Bei unserem Krankengut erfolgte die Probenentnahme größtenteils auf endoskopischem Wege und nur bei einer Minderheit (14 %) durch eine Dünndarmblindbiopsie, bei der sich der Entnahmeort schon im Jejunum befinden kann. Aus diesem Grund veranlassten wir bei unseren Pankreatitispatienten, stellvertretend für das Gesamtkollektiv, eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Entnahmeorte. Dabei zeigt sich ein hoher Grad von Korrelation der Meßergebnisse zwischen beiden Untersuchungsarten im Wilcoxon-Test, der auch einer Überprüfung im Kruskal-Wallis-Test standhält. Dasselbe trifft auch bei einer Aufteilung nach 2.6 für die Untergruppe der Lactasemangelpatienten zu. Im Unterschied dazu fallen die Lactaseaktivitäten in der Untergruppe "Lactase normal" der CP nach einer Blindbiopsie signifikant ($p < 0,01$) höher aus als bei der endoskopischen Gewebsentnahme. Man kann also feststellen, daß die absoluten Enzymaktivitäten zwar von dem Entnahmeort und damit auch der Biopsiemethode abhängig sind, was sich jedoch nur bei den höheren Werten der Gruppe "Lactase normal" auswirkt und nicht bei den niedrigen Werten der Hypolactasiepatienten. Zudem beeinflußt die Biopsiemethode nicht die Diagnose "isolierter Lactasemangel", da das Verhältnis der Lactase zur Trehalase

lase bei den gewählten Entnahmeorten weitgehend stabil bleibt (s. 2.6).

2.6 Festlegung des isolierten Lactasemangels

Die gesamte Zahl der aus den Dünndarmbiopsien aller Patienten erhaltenen Werte der Lactaseaktivitäten wird in Abbildung 2 als Verteilungsfunktion dargestellt.

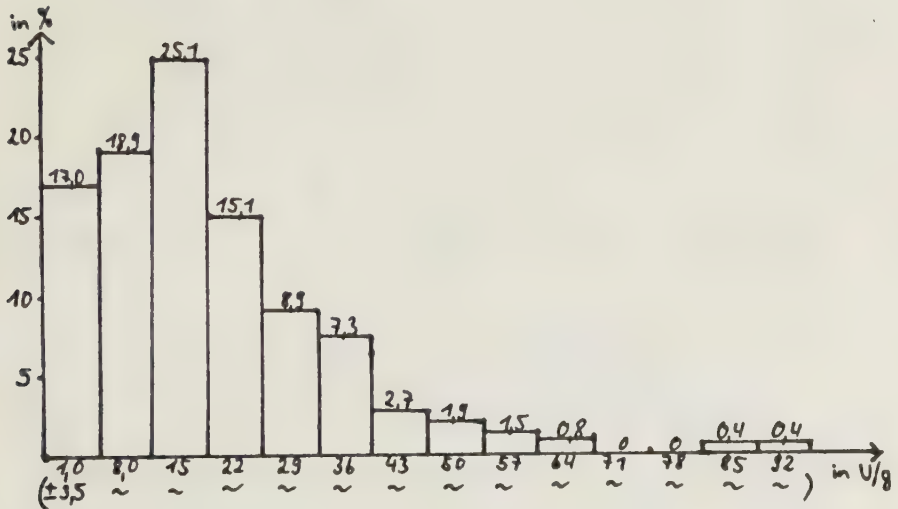


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der absoluten Lactaseaktivitäten aller 259 Patienten (14 Klassen der Breite 7,0)
Abszisse: Lactasewerte, Ordinate: Häufigkeit in %

Da diese Graphik jedoch stark von einzelnen, nach oben ausreißenden Werten geprägt wird und der Median eine große Differenz zum Mittelwert bei hoher Standardabweichung zeigte, wurden die gemessenen Werte in den natürlichen Logarithmus übertragen. Man erhält jetzt bei zweidimensionaler Auftragung der Verteilungsfunktion annähernd eine Gauß'sche Normalverteilung (Abbildung 3).

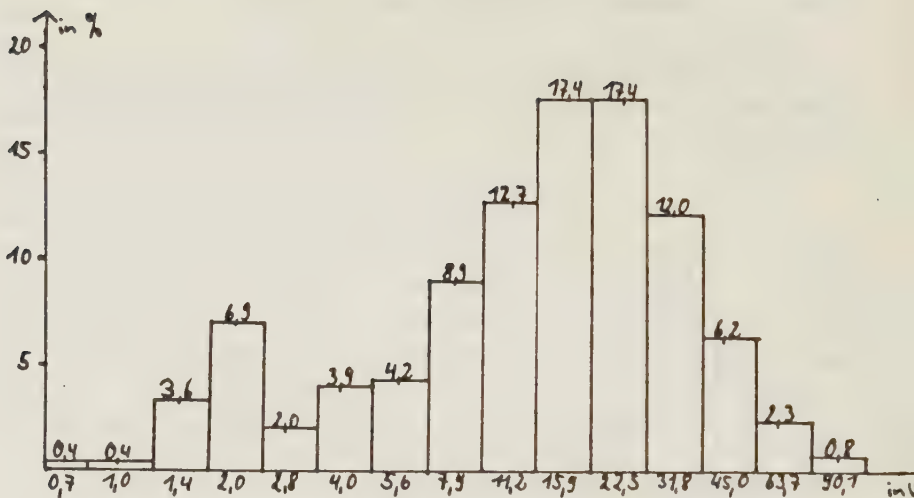


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Lactaseaktivitäten aller 259 Patienten im natürlichen Logarithmus, die Werte der Abszisse sind zur Verdeutlichung wieder delogarithmiert

Wenn man die Verteilung der logarithmierten Lactasewerte in Abb. 3 betrachtet, sieht man nicht das Bild der ursprünglichen Gauß'schen Glockenkurve, sondern man kann einen ersten kleineren Gipfel der Funktion vor dem eigentlichen Maximum der Verteilung der Werte erkennen. In diesem Bereich der Häufung von niedrigen Enzymaktivitäten befinden sich die Werte der Hypolactasiepatienten.

Analog zur Lactase (Abb. 3) erfolgte auch die Aufstellung der Histogramme der Verteilung bei den drei anderen Disaccharidasen Saccharase, Trehalase und Maltase (Abb. 4 - 6).

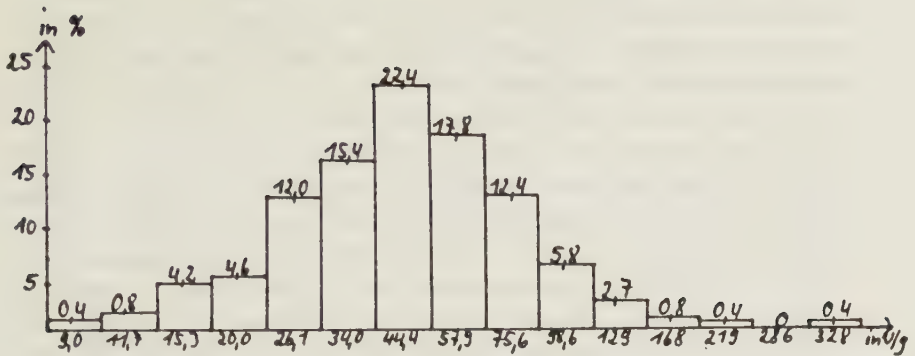


Abb. 4: Logarithmische Häufigkeitsverteilung der Saccharaseaktivitäten aller Patienten (Werte der Abszisse wurden delogarithmiert)

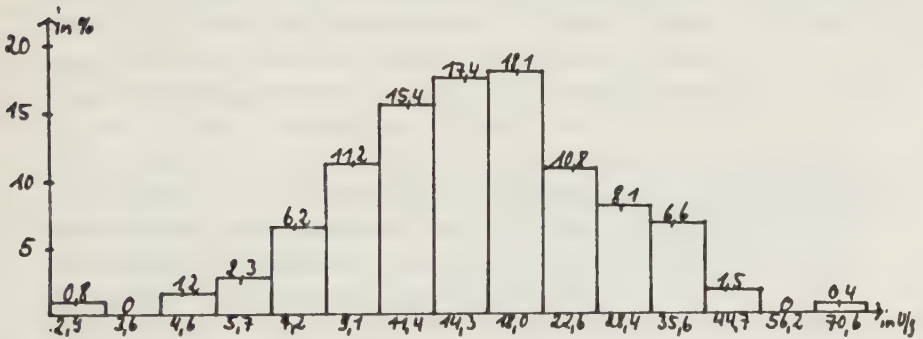


Abb. 5: Log. Verteilung der Trehalaseaktivitäten aller Patienten

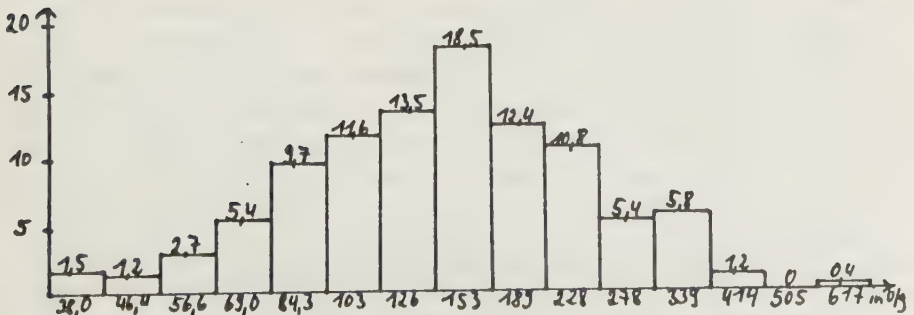


Abb. 6: Log. Verteilung der Maltaseaktivitäten aller Patienten

Eine ähnliche Anordnung der Verteilungsfunktion liegt somit bei den anderen Disaccharidasen nicht vor, da hier der durchschnittliche Anteil an Enzymmangelzuständen in unserem Patientenkollektiv, wie auch in der Gesamtbevölkerung, verschwindend gering ist (s. 1.2.2.2); wir erhielten jeweils die Glockenkurve der Normalverteilung.

Für die Festlegung eines isolierten Lactasemangels suchten wir jedoch nach einem zuverlässigeren Indikator als der absoluten Lactaseaktivität, da diese sowohl von transitorischen Mucosaschädigungen als auch vom Biopsieort abhängig sein kann (s. 2.5.3); daher können die festgesetzten, statistisch ermittelten Normalbereiche der Disaccharidasen nur als Anhaltspunkte dienen: Kuntzen (1985) gibt als Normbereich für die Lactase 7,5 bis 62 U/g, die Saccharase 16 bis 120 U/g, die Trehalase 6,7 bis 40 U/g und die Maltase 58 bis 324 U/g an.

Bergoz (1980) zieht das Verhältnis der Saccharase zur Lactase heran und konstatiert bei einem Quotienten von größer 4 einen isolierten Lactasemangel. Wir hingegen sahen in der Verwendung des Quotienten Lactase/Trehalase ($= L/T$) das Kriterium für die genaue Definition dieser Diagnose, da die Trehalase bei intestinalen Erkrankungen meist genauso empfindlich wie die Lactase mit einer Aktivitätsverminderung reagiert (Bergoz, 1980).

Bei Ansicht der von der Gesamtzahl der biopsierten Fälle erhaltenen Werte des L/T-Quotienten zeigte sich, daß sich unsere Zahlen zwischen einem Minimum von 0,04 und einem Maximum von 4,63 bewegten, den Mittelwert errechneten wir bei 1,20. Dieses Ergebnis verhält sich ungefähr kongruent zu den Messungen von Bolte et al. (1973), der für die Trehalase durchschnittlich 60 bis 80 % der Lactaseaktivität angibt.

Um die Häufigkeitsverteilung des L/T-Quotienten zu dokumentieren, wurde mit Hilfe des Großrechners das in Abb. 7 enthaltene Histogramm erstellt: aus der Differenz des Maximums und des Minimums aller eingegebenen Werte wurden 15 gleiche Klassen mit einer Breite von 0,33 gebildet. Man erkennt eine deutliche Kumulation im untersten Wertebereich der Verteilungsfunktion, nach einem krassen Abfall wird erst das eigentliche Maximum der Funktionskurve erreicht. In dem zweituntersten Wertebereich um 0,37 ($\pm 0,165$) vermuten wir daher die Trennungslinie zwischen Hypolactasie und Normolactasie; so befinden sich in dem Bereich zwischen 0,04 und 0,29 insgesamt 43 Werte des Quotienten, während wir zwischen 0,30 und 0,44 nur einen einzigen Wert errechneten und nach diesem deutlichen Sprung erst ab 0,45 wieder die Häufigkeitskurve ansteigt.

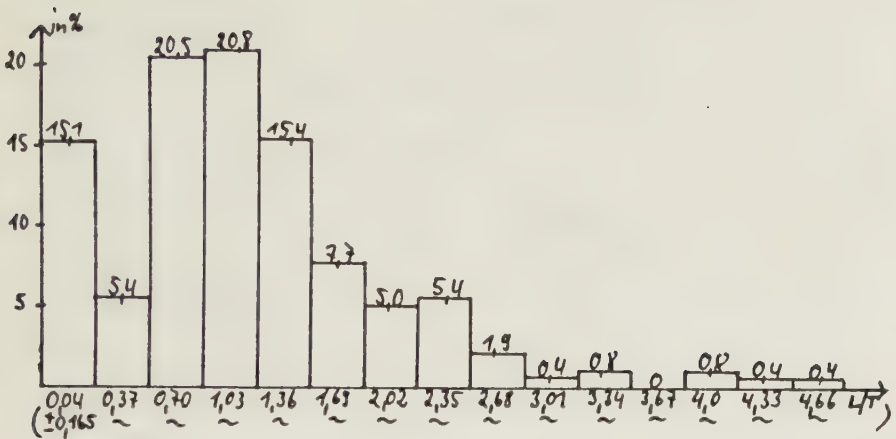


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Werte des L/T-Quotienten aller 259 Patienten (15 Klassen der Breite 0,33)

Da also aus Abb. 7 die Grenzlinie zwischen isoliertem Lactasemangel und Normolactasie graphisch nur unscharf gezogen werden kann, transformierten wir die Werte des Quotienten analog zu den absoluten Enzymaktivitäten (s. Abb. 3) in den natürlichen Logarithmus; es wurden 15 Werteklassen der Breite $\ln = -0,34$ gebildet (s. Abb. 8).

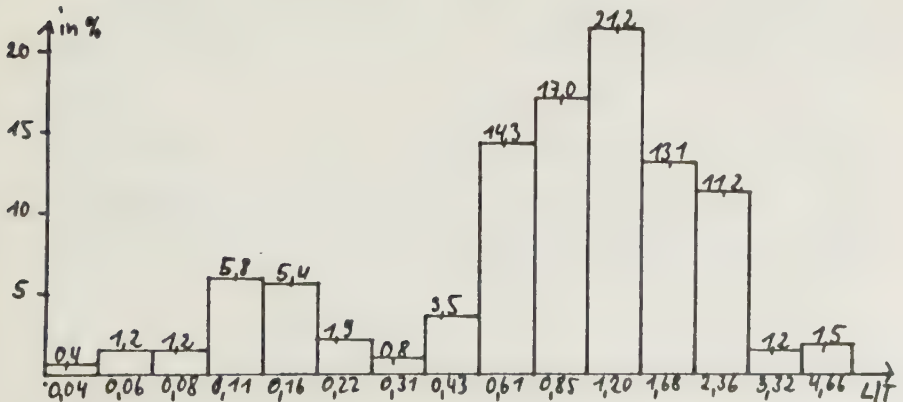


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der log. Werte des L/T-Quotienten

Nach einer ersten Häufung der Verteilung des L/T-Quotienten zwischen 0,10 und 0,18 fällt die Kurve auf ein Minimum bei 0,31, bevor das Maximum der Verteilungsfunktion bei 1,20 erreicht wird. Da keine übliche Normalverteilung vorliegt, sondern zwei getrennte Glockenkurven erkennbar sind, muß es sich demnach um zwei unterschiedliche Patientengruppen handeln, deren Zugehörigkeit streng nach dem Merkmal des isolierten Lactasemangels definiert ist.

Auch bei getrennter Betrachtung der vier diagnostischen Hauptgruppen in Abb. 9 entspricht die Verteilung des L/T-Quotienten dem Kurvenverlauf bei der Gesamtheit des biopsierten Kollektivs (Abb. 8): in dem Wertebereich 0,31 ($\pm 0,05$) liegt jeweils das Minimum der Verteilungsfunktion. Der übereinstimmende Kurvenverlauf bei den vier verschiedenen Populationen bestätigt somit die Zuteilung der Patienten mit isoliertem Lactasemangel in diesen Bereich der ersten Häufung des L/T-Quotienten.

Entsprechend dieser graphischen Auswertung setzten wir für die Diagnose des isolierten Lactasemangels den obersten Wert des L/T-Quotienten mit 0,3 fest. Da jedoch auch noch im Grenzbereich zwischen 0,3 und 0,4 ein isolierter Lactasemangel möglich wäre, muß in diesem Fall zur Sicherung der Diagnose auch der absolute Wert der Lactaseaktivität mit herangezogen werden oder der Wert bei einer Zweitbiopsie kontrolliert werden; dies dürfte in praxi jedoch wegen der fehlenden therapeutischen Konsequenz (s. 2.5.2) meist überflüssig sein. Die Werte des L/T-Quotienten größer als 4 enthalten entweder Ausreißer bei der Messung der Lactaseaktivität (deshalb Blick auf den absoluten Enzymwert nötig) oder demaskieren einen relativen Trehalasemangel, der jedoch bedeutend seltener als ein isolierter Lactasemangel auftritt (nach Bergoz, 1980: 2 %).

Nach der oben beschriebenen Definition wurde also die Diagnose "isolierter Lactasemangel" bei 43 der insgesamt 259 Patienten nach Errechnung des L/T-Quotienten gestellt. Um Unterschiede sowohl bezüglich der klinischen Daten als auch des Verhaltens der Disaccharidasen zwischen Patienten mit und ohne isoliertem Lactasemangel zu überprüfen, wurden diese 43 Fälle in die Untergruppe "Isolierter Lactasemangel" (= ILM) eingeteilt, das Restkollektiv aus 216 Patienten der Untergruppe "Lactase normal" (= LN) zugeordnet.

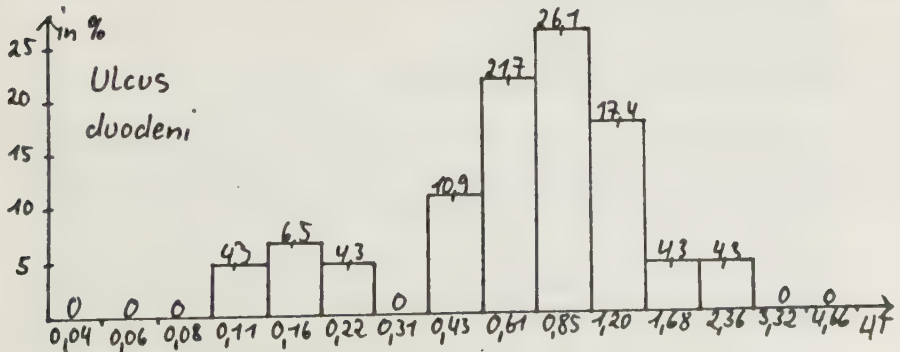
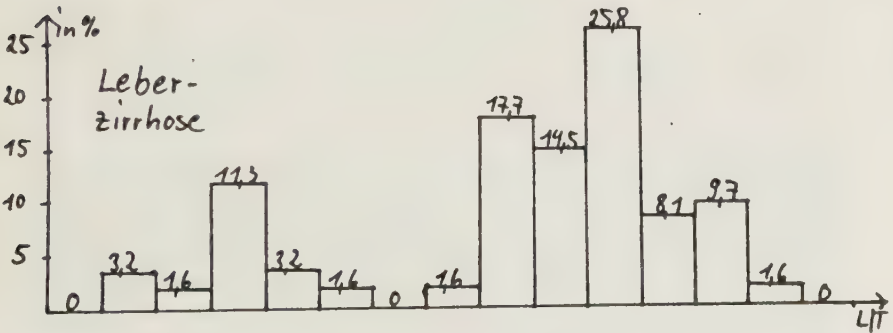
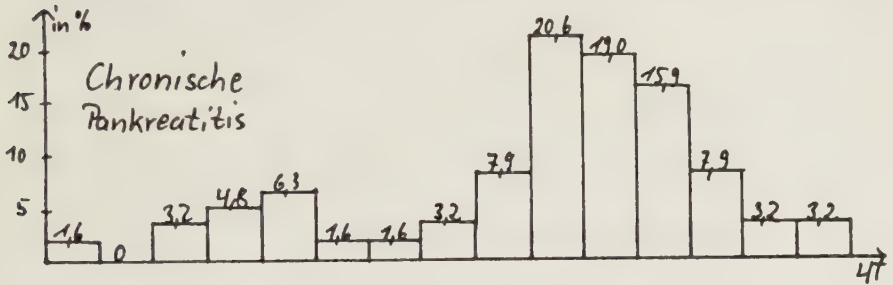
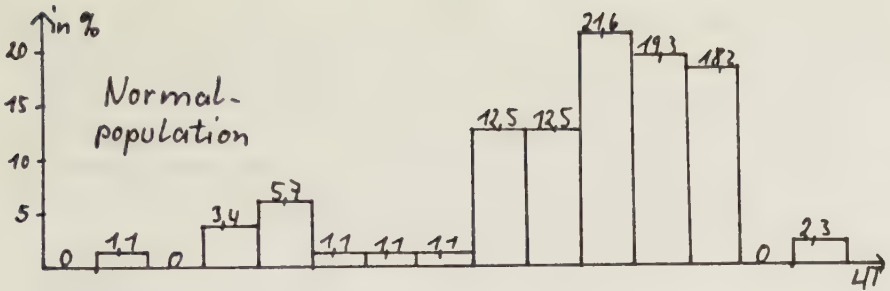


Abb. 9: Verteilung des L/T-Quotienten der 4 Patientengruppen

Die Bestimmung des Anteils des ILM bei den vier diagnostischen Hauptgruppen kann sowohl mit dem Grenzwert 0,3 als auch graphisch nach den Verteilungsfunktionen in Abb. 9 vorgenommen werden, wenn man die Prozentzahlen der ersten 7 Werteklassen addiert: für die Normalpopulation ergibt sich ein Anteil von 12,5 % (n=11) bei der chronischen Pankreatitis von 19,0 % (n=12), bei den Leberzirrhotikern von 21,0 % (n=13) und in der Gruppe mit Ulcus duodeni von 15,2 % (n=7).

3 Ergebnisse

3.1 Beobachtungen bei chronischer Pankreatitis

3.1.1 Häufigkeiten der untersuchten Merkmale

Die 63 Patienten unseres Krankengutes, bei denen nach meist mehreren stationären Aufenthalten die Diagnose einer chronisch-rezidivierenden Pankreatitis als gesichert gilt, setzen sich aus 48 Männern (76 %) und 15 Frauen (24 %) zusammen. Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 43,0 Jahre.

Die Daten der Erhebung werden hier nach drei verschiedenen Gesichtspunkten unterteilt: die anamnestisch gewonnenen Informationen, die ermittelten Laborparameter sowie die für die spezielle Diagnose der CP erforderlichen Untersuchungen. Diese Ergebnisse werden zunächst für die Gesamtheit der Patienten, unabhängig von der Einteilung in die Untergruppen "LN" oder "ILM", dargelegt.

3.1.1.1 Anamnese und Allgemeinbefund

Die durch die Anamnese erhaltenen Daten beziehen sich auf den Alkohol- und Nikotinabusus, Ernährungsstatus, Dauer sowie Symptomatik der Erkrankung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Alkohol bis KH-Aufenthalt	87 % (55 Patienten)	
Entzugssyndrom	27 % (17 ")	
Zigarettenkonsum:		
keine	13 % (8 ")	
bis 25/d	51 % (32 ")	
über 25/d	37 % (23 ")	
Untergewicht	17 % (10 ")	
Anamnesedauer (in Jahren)		
durchschnittlich	4,9	
länger als 5 Jahre	32 % (20 ")	
Akuter Schub:		
jetzt	52 % (33 ")	
zum ersten Mal	2 % (1 ")	
Gesamtzahl im Mittel	3,2	
mehr als 5	11 % (7 ")	
Schmerzen	75 % (47 ")	
Cholelithiasis	14 % (9 ")	

Tab. 1: Anamnesedaten und Allgemeinbefund bei chron. Pankreatitis

Bei allen 63 Patienten gilt ein seit Jahren bestehender Konsum von mehr als 80 g Äthylalkohol täglich als gesichert, die gesamte Dauer des Alkoholabusus bei den einzelnen Patienten war nur schwer zu eruieren (siehe 2.3) und wurde wegen einer möglichen hohen Fehlerquote (mangelnde Zuverlässigkeit oder Verharmlosung des Konsums bei Alkoholikern) nicht berücksichtigt. Trotz teils fortgeschrittener Krankheitsstadien pflegte ein Großteil der Fälle (87 %) seine Trinkgewohnheiten bis zur stationären Aufnahme weiter, nur 8 der 63 Patienten wurden durch ihre Beschwerden zur Aufgabe ihres Alkoholabusus gezwungen. 27 % der Fälle (n=13) garieten in ein Entzugssyndrom.

Einen Nikotinabusus von mehr als 25 Zigaretten täglich betrieben 37 % (n=23) der Patienten, über die Hälfte unseres Kollektivs (51 %) rauchte bis zu 25 Zigaretten pro Tag und nur 13 % (n=8) waren Nichtraucher.

Bei 10 Patienten (17 %) wurde ein Körpergewicht von weniger als 20 % unter dem Idealgewicht festgestellt (Idealgewicht bei Männern: cm Körperlänge minus 100 in kg abzüglich 10 %, bei Frauen: cm Körperlänge minus 100 in kg abzüglich 15 %).

Die Anamnesedauer der CP betrug im Mittel 4,9 Jahre, 20 Patienten (32 %)

litten schon länger als 5 Jahre an der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, während der auch die Dünndarmbiopsien durchgeführt wurden, entwickelten 52 % (n=33) einen akuten Schub im Rahmen der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis; nur ein Patient hatte bei allerdings schon fortgeschrittenem Krankheitsstadium (ERCP und Sekretin-Pankreozymin-Test pathologisch) das erste Mal die typische Symptomatik eines akuten Krankheitsschubs. Die durchschnittliche Anzahl der akuten Schübe aller Patienten lag bei 3,2, 11 % (n=7) der Kranken hatten schon mehr als fünf Rezidive der CP hinter sich. Schmerzen im aktuellen Untersuchungszeitraum gaben 47 Patienten (75 %) an, bei dem Rest verlief die CP seit einiger Zeit schmerzlos. Ein von Beginn der Krankheit an schmerzloser Verlauf jedoch zeigte sich bei keinem der 63 Patienten. Bei 14 % (n=9) der Fälle war zum Zeitpunkt der Diagnostik eine Cholelithiasis bekannt, die jedoch als ätiologischer Faktor nach Anamnese und Klinik nicht in Betracht kommt.

3.1.1.2 Spezielle Pankreasdiagnostik

Die ERCP als Methode zur Erkennung von pathologischen Organveränderungen, der Sekretin-Pankreozymin-Test als Maß für die exokrine Funktion des Pankreas sowie die röntgenologisch durch die Pankreaszielaufnahme aufgedeckten Verkalkungen sind für die Bestimmung des individuellen Krankheitsstadiums die wichtigsten Kriterien. Auch die endokrine Situation des Pankreas wurde mit der Exploration eines Diabetes mell. abgeklärt. Die Existenz von Pankreas pseudocysten wurde in der Oberbauchsonographie erfaßt. Diese gesammelten Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Die ERCP und der Sekretin-Pankreozymin-Test wurden in vier Stufen nach dem pathologischen Schweregrad eingeteilt. Bei 11 % (n=7) der Patienten fiel die ERCP gering pathologisch aus, bei 17 % (n=11) mäßig pathologisch, während sich bei 71 % (n=45) der Fälle starke pathologische Veränderungen im Sinne einer CP zeigten.

Das Resultat des durchgeführten Sekretin-Pankreozymin-Tests war bei zwei Patienten noch im Bereich der Norm, die Diagnose der CP galt jedoch durch die klinischen Befunde und die ERCP als ausreichend gesichert. 11 % (n=7) der Fälle hatten eine leicht, 31 % (n=20) eine mäßig eingeschränkte Pankreasfunktion. Bei über der Hälfte der Patienten (54 %) stellten wir eine ausgeprägte exokrine Pankreasinsuffizienz fest.

ERCP:	nicht pathologisch	0 %	
	gering "	11 % (7 Patienten)	
	mäßig "	17 % (11 ")	
	stark "	71 % (45 ")	
Sekretin-Pankreozymin-Test:			
	nicht pathologisch	3 % (2 ")	
	gering "	11 % (7 ")	
	mäßig "	31 % (20 ")	
	stark "	54 % (34 ")	
Röntgenologische Verkalkungen		71 % (45 ")	
Pankreaspseudocysten		24 % (15 ")	
Diabetes mellitus		43 % (27 ")	

Tab. 2: Spezielle Diagnostik des Pankreas

Die Röntgenaufnahmen des Abdomens demonstrierten bei 71 % (n=45) der Patienten Pankreasverkalkungen, bei 24 % (n=15) wurden Pankreaspseudocysten in der Ultraschall-Sonographie erkannt.

Im Verlauf ihrer Krankheit haben insgesamt 27 Patienten (43 %) eine Einschränkung auch ihrer endokrinen Organfunktion erfahren, ein Diabetes mell. Typ I war bei diesen Fällen anamnestisch nicht bekannt.

3.1.1.3 Laborparameter

Die Laboruntersuchungen, die ätiologische Hinweise für die CP liefern könnten oder für die Verlaufskontrolle der Erkrankung essentiell sind, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Triglyceride erhöht bei		35 % (22 Patienten)	
Cholesterin " "		14 % (9 ")	
Harnsäure " "		10 % (6 ")	
Gamma-GT " "		78 % (49 ")	
Lipase " "		59 % (37 ")	
Kalzium im Normbereich bei		100 % (63 ")	

Tab. 3: Laborparameter bei chronischer Pankreatitis

Bei 35 % (n=22) der Patienten waren die Triglyceride, bei 14 % (n=9) das Cholesterin über die Norm erhöht. Eine Erhöhung der Harnsäure fanden wir bei 6 Patienten (10 %). Bei 78 % der Fälle (n=49) war die Gamma-GT bei bestehendem Alkoholabusus erhöht, ein schwerer Leberschaden äthylischer Genese im Sinne einer Zirrhose war jedoch bei noch keinem unserer Patienten mit CP erkannt worden.

Die Lipase war bei 59 % (n=37) der Kranken im Verlauf des stationären Aufenthaltes erhöht.

Ein Hyperparathyreoidismus als ätiologischer Faktor einer chronisch-calcifizierenden Pankreatitis konnte bei allen unseren Patienten weitgehend ausgeschlossen werden, die gemessenen Kalziumwerte lagen sämtlich in der Norm. Auch eine Erniedrigung des Serumkalziums, wie sie für den schweren Pankreatitisschub beschrieben wird, konnten wir in diesem Krankengut nicht sehen.

3.1.2 Vergleich zwischen den Untergruppen

"Lactase normal" und "isolierter Lactasemangel"

Die Patienten mit CP wurden nach den in Kapitel 2.6 dargelegten Kriterien je nach Existenz einer Hypolactasie in die Untergruppen "Lactase normal" (=LN) und "isolierter Lactasemangel" (=ILM) eingeteilt. Die Untergruppe LN besteht aus 51 Patienten, in der Untergruppe ILM befinden sich 12 Patienten; dies entspricht einem Anteil von 19 %, bei dem wir einen ILM diagnostiziert haben.

Einem präzisen Vergleich dieser beiden Untergruppen kommt die Tatsache entgegen, daß der Geschlechteranteil sowie der Altersdurchschnitt nahezu kongruent sind. In LN sind 76 % Männer (n=39) sowie 24 % Frauen (n=12) bei einem gesamten Altersdurchschnitt von 42,7 Jahren, die Untergruppe ILM setzt sich aus 75 % Männern (n=9) und 25 % Frauen (n=3) bei einem mittleren Alter von 44,0 Jahren zusammen. Eine weitgehende Strukturgleichheit für die folgende Gegenüberstellung ist somit gegeben.

Auch die Untergruppen werden nach den selben Kriterien wie die Gesamtpopulation der CP betrachtet: den anamnestischen Daten, der speziellen Diagnostik sowie den Laborparametern.

3.1.2.1 Anamnese und Allgemeinzustand

Die Tabelle 4 veranschaulicht die anamnestischen und klinischen Daten aus beiden Untergruppen.

	LN	ILM
n =	51 Pat.	12 Pat.
Alkohol bis KH-Aufenthalt	90 % (46 Pat.)	75 % (9 Pat.)
Entzugssyndrom	31 % (16 ")	8 % (1 ")
Zigarettenkonsum:		
keine	16 % (8 ")	0 %
bis 25/d	47 % (24 ")	67 % (8 ")
über 25/d	37 % (19 ")	33 % (4 ")
Untergewicht	10 % (5 ")	42 % (5 ")
Anamnesedauer (in Jahren)		
durchschnittlich	4,6	6,2
länger als 5 Jahre	26 % (13 ")	58 % (7 ")
Akuter Schub:		
jetzt	51 % (26 ")	58 % (7 ")
zum ersten Mal	2 % (1 ")	0 %
Gesamtzahl im Mittel	2,9	4,3
mehr als 5	8 % (4 ")	25 % (3 ")
Schmerzen	77 % (39 ")	67 % (8 ")
Cholelithiasis	16 % (8 ")	8 % (1 ")

Tab. 4: Anamnesedaten und Klinik, unterteilt nach dem Lactasemangel

Keine besonderen Abweichungen zwischen den beiden Untergruppen zeigten sich im Nikotinabusus und in der Schmerzfrequenz. Auch der Anteil der Patienten, die mit einem akuten Schub in die Klinik aufgenommen wurden, war fast kongruent. Dies ist wichtig für die Gegenüberstellung beider Kollektive, da die Disaccharidasenaktivitäten bei einem akuten Schub der CP möglicherweise verringert sein könnten.

Die Patienten mit ILM wiesen eine längere durchschnittliche Anamnesedauer (6,2 Jahre gegenüber 4,6 Jahren bei LN) sowie eine größere Zahl der durchlaufenen akuten Krankheitsschübe (4,3 gegenüber 2,9 bei LN) gegenüber dem Kollektiv mit Normolactasie auf. Auffällig ist die Differenz

zwischen den Untergruppen bei den Patienten mit einer Anamnesedauer von mehr als 5 Jahren: 58 % der ILM-Patienten stehen 26 % der LN-Patienten gegenüber. Dieser Unterschied ist signifikant bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$.

Bei den ILM-Patienten befinden sich mehr Untergewichtige als in der Gruppe mit normalen Lactasewerten. Besonders ausgeprägt konnte diese Beobachtung bei einer Trennung nach dem Geschlecht gemacht werden: Männer mit ILM haben ein signifikant ($p<0,01$) geringeres Körpergewicht als Männer mit Normolactasie.

Bei der Anzahl der Patienten, die schon mehr als fünf akute Pankreatitisschübe durchmachten, ergibt sich zwar ein leichtes Plus für die ILM-Untergruppe (25 % gegenüber 8 % bei LN), das jedoch für eine Signifikanz wegen der zu geringen Anzahl der Patienten in dieser Untergruppe nicht ausreicht.

3.1.2.2 Spezielle Pankreasdiagnostik

Eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse beider Untergruppen in Bezug auf die diagnostische Überwachung der CP befindet sich in Tab. 5.

	LN	ILM
n =	51 Pat.	12 Pat.
ERCP: gering pathologisch	10 % (5 Pat.)	17 % (2 Pat.)
mäßig "	22 % (11 ")	0 %
stark "	69 % (35 ")	83 % (10 ")
Sekretin-Pankreozymin-Test:		
nicht pathologisch	4 % (2 ")	0 %
gering "	14 % (7 ")	0 %
mäßig "	35 % (18 ")	17 % (2 ")
stark "	47 % (24 ")	83 % (10 ")
Pankreasverkalkungen	67 % (34 ")	92 % (11 ")
Pankreaspseudocysten	24 % (12 ")	25 % (3 ")
Diabetes mellitus	41 % (21 ")	50 % (6 ")

Tab. 5: Spezielle Pankreasdiagnostik, unterteilt nach den Untergruppen LN und ILM

Auffällig ist, daß bei den ILM-Patienten die Pankreasfunktion im Sekretin-Pankreozymin-Test stärker eingeschränkt ist und Pankreasverkalkungen häufiger vorkommen als in der Untergruppe LN. Bei der ERCP gleichen sich die Ergebnisse in etwa, auch wenn der Anteil der Patienten mit starken pathologischen Organveränderungen in der Kategorie ILM leicht überwiegt. Diese genannten Beobachtungen sind wohl in erster Linie durch die Tatsache zu erklären, daß die Fälle mit ILM eine längere durchschnittliche Krankheitsdauer aufweisen als die Vergleichsgruppen (s. 3.1.2.1). Die erwähnten Unterschiede zwischen den Untergruppen erreichen aber nicht das Signifikanzniveau $p=0,05$.

Bei der Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion sowie bei der Diagnose von Pseudocysten ergaben sich in beiden Kollektiven nahezu identische Zahlen.

3.1.2.3 Laborparameter

Die Labordaten der beiden Untergruppen sind in Tabelle 6 dargestellt.

	LN	ILM
n =	51 Pat.	12 Pat.
Triglyceride erhöht bei	27 % (14 Pat.)	63 % (8 Pat.)
Cholesterin " "	18 % (9 ")	0 %
Harnsäure " "	12 % (6 ")	0 %
Gamma-GT " "	78 % (40 ")	75 % (9 ")
Lipase " "	63 % (32 ")	42 % (5 ")

Tab. 6: Laborparameter, unterteilt nach den Untergruppen LN und ILM

In der Untergruppe ILM ist der Prozentsatz der Patienten mit erhöhten Serumtriglyceriden deutlich größer als bei den Fällen der Untergruppe LN (27 %); das verlangte Signifikanzniveau ($p=0,05$) wurde jedoch wegen der geringen Fallzahlen bei ILM knapp verfehlt. Bei den Patienten mit normalen Lactasewerten neigen die Cholesterinwerte eher zu einer Überschreitung der Norm, weitergehende Aussagen zu diesem Komplex sind jedoch im Rahmen der durchgeführten Erhebungen nicht möglich. Die übrigen untersuchten Serumwerte verhalten sich bei dieser Gegenüberstellung unauffällig.

3.1.3 Vergleich der Daten nach dem Geschlecht

Das Krankengut mit chronisch-rezidivierender Pankreatitis setzt sich aus 48 Männern (76 %) und 15 Frauen (24 %) zusammen. Der Altersdurchschnitt der Männer liegt mit 43,4 Jahren nur unwesentlich höher als bei den weiblichen Patienten (41,6 Jahre). Der Anteil des Lactasemangels war bei beiden Geschlechtern fast identisch: Männer 19 % (n=9), Frauen 20 % (n=3). Die erhobenen Merkmale werden wiederum in Anamnese und Klinik, die spezielle Pankreasdiagnostik sowie nach dem Labor gegliedert.

3.1.3.1 Anamnese und Allgemeinbefund

Bei sämtlichen Punkten der Tabelle 7 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern errechnet werden.

	Männer	Frauen
n =	48 Pat.	15 Pat.
Alkohol bis KH-Aufenthalt	85 % (41 Pat.)	93 % (14 Pat.)
Entzugssyndrom	29 % (14 ")	20 % (3 ")
Zigarettenkonsum:		
keine	10 % (5 ")	20 % (3 ")
bis 25/d	56 % (27 ")	33 % (5 ")
über 25/d	33 % (16 ")	47 % (7 ")
Untergewicht	17 % (8 ")	13 % (2 ")
Anamnesedauer (in Jahren)		
durchschnittlich	5,4	3,1
länger als 5 Jahre	38 % (18 ")	13 % (2 ")
Akuter Schub:		
jetzt	46 % (22 ")	73 % (11 ")
Gesamtzahl im Mittel	3,6	1,5
mehr als 5	15 % (7 ")	0 %
Schmerzen	71 % (34 ")	87 % (13 ")
Cholelithiasis	10 % (5 ")	27 % (4 ")

Tab. 7: Anamnese und Allgemeinbefund, unterteilt nach dem Geschlecht

Ins Auge fällt lediglich die längere mittlere Krankheitsdauer bei den Männern (5,4 Jahre) im Gegensatz zu den Frauen (3,1 Jahre); dadurch läßt sich wohl auch die höhere Gesamtzahl der Pankreatitisschübe bei den männlichen Patienten deuten. So sind auch die Frauen bei den Fällen, die schon länger als 5 Jahre an der Erkrankung leiden, deutlich in der Minderzahl (13 % gegenüber 38 %). Diese Tatsache sowie die höhere Inzidenz eines aktuellen Krankheitsrezidivs bestätigt die Beobachtung, daß sich die CP bei den Frauen unseres Kollektivs häufiger im Frühstadium präsentierte; dadurch kann auch die erhöhte Schmerzfrequenz der weiblichen Fälle erklärt werden.

3.1.3.2 Spezielle Pankreasdiagnostik

Die nach dem Geschlecht getrennten Untersuchungsergebnisse aus der diagnostischen Abklärung der CP sind Tabelle 8 zu entnehmen.

	Männer	Frauen
n =	48 Pat.	15 Pat.
ERCP: gering pathologisch	15 % (7 Pat.)	0 %
mäßig "	17 % (8 ")	20 % (3 Pat.)
stark "	69 % (33 ")	80 % (12 ")
Sekretin-Pankreozymin-Test:		
nicht pathologisch	4 % (2 ")	0 %
gering "	10 % (5 ")	13 % (2 ")
mäßig "	25 % (12 ")	53 % (8 ")
stark "	60 % (29 ")	33 % (5 ")
Pankreasverkalkungen	75 % (36 ")	60 % (9 ")
Pankreaspseudocysten	21 % (12 ")	33 % (5 ")
Diabetes mellitus	48 % (23 ")	27 % (4 ")

Tab. 8: Spezielle Pankreasdiagnostik, getrennt nach Geschlecht

Die Ergebnisse der diagnostischen Verfahren entsprechen einander ungefähr bei beiden Geschlechtern. Die Abweichung bei der stark eingeschränkten exokrinen Pankreasfunktion (60 % Männer gegenüber 33 % Frauen) ist durch die in Kap. 3.1.3.1 beschriebene längere Krankheitsdauer der männlichen Mitglieder unseres Krankengutes bedingt, dasselbe

gilt auch für deren höheren Anteil an den Pankreasverkalkungen sowie beim Diabetes mellitus.

3.1.3.3 Laborparameter

Wie aus Tabelle 9 ersehen werden kann, ergeben sich bei der Bestimmung der genannten Laborwerte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

	Männer	Frauen
n =	48 Pat.	15 Pat.
Triglyceride erhöht bei	35 % (17 Pat.)	33 % (5 Pat.)
Cholesterin " "	10 % (5 ")	27 % (4 ")
Harnsäure " "	8 % (4 ")	13 % (2 ")
Gamma-GT " "	75 % (36 ")	87 % (13 ")
Lipase " "	56 % (27 ")	67 % (10 ")

Tab. 9: Laborparameter, unterteilt nach dem Geschlecht

Eine Zufallsbeobachtung ergab sich bei einer Unterteilung beider Geschlechter in die Untergruppen LN und ILM: alle 9 Männer mit ILM haben erhöhte Triglyceride, im Gegensatz zu den drei weiblichen Patienten mit Blutfetten im Normbereich; dies ergibt einen signifikanten Unterschied von $p < 0,01$. Bei den Patienten der Untergruppe LN stimmt hingegen die Relation der Geschlechter bei der Triglyceriderhöhung fast überein. Daraus jedoch den Schluß eines Zusammenspiels von erhöhten Triglyceriden und einer primären Hypolactasie bei der Begünstigung der Entwicklung einer alkoholischen CP zu ziehen, ist bei den geringen Fallzahlen mit ILM im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

3.1.4 Beziehung der untersuchten Merkmale zum Patientenalter

Die 63 Patienten mit CP weisen ein Durchschnittsalter von 43 Jahren auf, der jüngste Patient ist 22 Jahre, der älteste 74 Jahre alt. Um die Altersabhängigkeit einzelner Variablen bei dieser Erhebung zu erfassen, wurden fünf Altersklassen gebildet: 20 - 29, 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59 Jahre sowie 60 Jahre und älter. Ein Schaubild verdeutlicht die Altersver-

teilung in unserem Kollektiv mit CP und demonstriert auch das Häufigkeitsverhältnis der fünf gebildeten Altersklassen (Abb. 10).

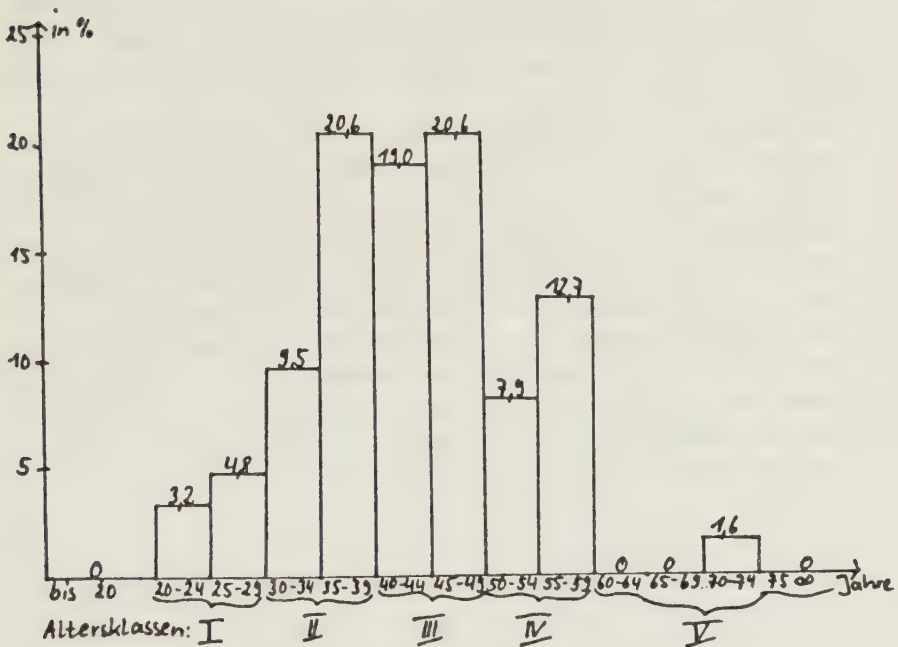


Abb. 10: Altersverteilung bei chronischer Pankreatitis

Der Altersgipfel unseres Kollektivs mit CP liegt also deutlich im Bereich zwischen 35 und 50 Lebensjahren. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung und der Inzidenz des Lactasemangels verhielten sich die verschiedenen Altersklassen fast homogen. Die Ergebnisse aus unserer Erhebung werden in Tabelle 10 für die einzelnen Altersklassen der CP gesondert aufgeführt.

Bei Betrachtung der anamnestischen und klinischen Daten in Bezug zum Patientenalter ergaben sich bis auf die Anamnesedauer und die Gesamtzahl der akuten Pankreatitisschübe keine wesentlichen Divergenzen. Zwischen dem Alter und der Anamnesedauer in unserem Krankengut mit CP erhielten wir eine signifikante Korrelation, was natürlich keineswegs überrascht. Die gleiche Beobachtung läßt sich auch getrennt für die beiden Untergruppen LN und ILM machen ($p < 0,01$). Daß ältere Patienten signifikant

($p < 0,05$) mehr akute Pankreatitisschübe durchgemacht haben, liegt wohl ebenfalls an der insgesamt längeren Krankheitsdauer.

Die diagnostischen Ergebnisse bei der ERCP, dem Sekretin-Pankreozymin-Test sowie dem Nachweis von Pseudocysten zeigten zwischen den einzelnen Altersklassen kaum Differenzen, jedoch stellten wir im höheren Alter signifikant mehr Pankreasverkalkungen und Fälle von Diabetes mell. fest, was mit der längeren Anamnesezeit der älteren Patienten erklärt werden kann.

Bei den untersuchten Laborwerten konnten wir feststellen, daß eine Lipaseerhöhung mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) seltener wird, bei jüngeren Patienten also eher vorkommt. Dies korreliert mit der Beobachtung, daß bei den über 50jährigen Kranken die Inzidenz eines akuten Pankreatitisschubs deutlich abnahm und das exokrine Pankreas in höherem Alter (sowie bei längerer Anamnese) bei CP langsam "ausbrennt".

Wenn man die Abhängigkeit der untersuchten Variablen zum Patientenalter noch zusätzlich unter dem Aspekt des Lactasemangels beleuchtet, können sowohl für die Untergruppe LN als auch für ILM zu den bei allen Patienten festgestellten Signifikanzen keine weiteren Besonderheiten mehr hinzugefügt werden.

Altersklassen (in Jahren)	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 und mehr
Anzahl	5	19	25	13	1
Geschlecht: männlich	80 % (4)	74 % (14)	72 % (18)	85 % (11)	100 % (1)
weiblich	20 % (1)	26 % (5)	28 % (7)	15 % (2)	0
Lactasemangelanteil	20 % (1)	11 % (2)	20 % (5)	31 % (4)	0
Alkohol bis KH	80 % (4)	100 % (19)	80 % (20)	85 % (11)	100 % (1)
Entzugssyndrom	20 % (1)	32 % (6)	41 % (7)	18 % (3)	0
Zigarettenkonsum:					
keine	20 % (1)	11 % (2)	16 % (4)	8 % (1)	0
bis 25/d	40 % (2)	42 % (8)	52 % (13)	69 % (9)	0
über 25/d	40 % (2)	47 % (9)	32 % (8)	23 % (3)	100 % (1)
Untergewicht	20 % (1)	16 % (3)	12 % (3)	23 % (3)	0
Anamnesedauer (in Jahren)					
durchschnittlich	2,6	3,5	5,2	6,8	11
mehr als 5 Jahre	0	21 % (4)	36 % (9)	46 % (6)	100 % (1)
Akuter Schub: jetzt	60 % (3)	68 % (13)	52 % (13)	31 % (4)	0
Gesamtzahl im Mittel	2,0	2,5	3,6	3,8	4
mehr als 5	0	5 % (1)	12 % (3)	23 % (3)	0
Schmerzen	80 % (4)	90 % (17)	68 % (17)	69 % (9)	0
Cholelithiasis	0	5 % (1)	16 % (4)	31 % (4)	0

Altersklassen (in Jahren)	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 und mehr
Verkalkungen	20 % (1)	63 % (12)	76 % (19)	92 % (12)	100 % (1)
Pankreas pseudocysten	20 % (1)	32 % (6)	24 % (6)	15 % (2)	0
Diabetes mellitus	0	32 % (6)	52 % (13)	54 % (7)	100 % (1)
ERCP:					
gering pathologisch	20 % (1)	16 % (3)	8 % (2)	8 % (1)	0
mäßig "	40 % (2)	11 % (2)	16 % (4)	23 % (3)	0
stark	40 % (2)	74 % (14)	76 % (19)	69 % (9)	100 % (1)
Sekretin-Pankreozymin-Test:					
nicht pathologisch	0	5 % (1)	0	8 % (1)	0
gering "	20 % (1)	11 % (2)	12 % (3)	8 % (1)	0
mäßig "	40 % (2)	26 % (5)	40 % (10)	23 % (3)	0
stark	40 % (2)	74 % (14)	76 % (19)	69 % (9)	100 % (1)
Triglyceride erhöht bei	40 % (2)	21 % (4)	48 % (12)	31 % (4)	0
Cholesterin "	0	11 % (2)	20 % (5)	15 % (2)	0
Harnsäure "	0	16 % (3)	12 % (3)	0	0
Gamma-GT "	60 % (3)	74 % (14)	84 % (21)	85 % (11)	0
Lipase "	80 % (4)	68 % (13)	56 % (14)	46 % (6)	0

Tab. 10: Anamnese- und Laborparameter bei CP, unterteilt in fünf Altersgruppen

3.1.5 Kombinationen von einzelnen Merkmalen

Zwischen den bereits in Kap. 3.1.1 untersuchten Variablen wurde durch Vierfeldertafeln die Wahrscheinlichkeit potentieller Beziehungen errechnet, um über einen besseren Einblick in Zusammenhänge des Krankheitsverlaufs vielleicht neue Erkenntnisse hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese der CP zu gewinnen. Bemerkenswerte Resultate wurden nach folgenden Gesichtspunkten notiert:

3.1.5.1 Anamnesedauer

Die Krankheitsdauer der CP bei den untersuchten Patienten erstreckt sich von einem bis zu 20 Jahren, die genaue Verteilung ist aus der Abbildung 11 zu ersehen.

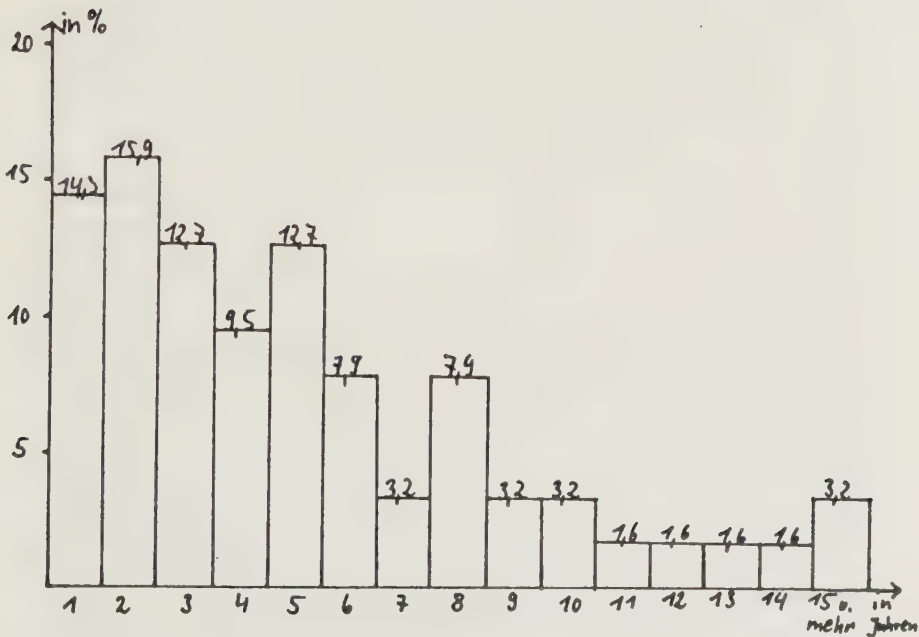


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Anamnesejahre bei unseren Patienten mit chronischer Pankreatitis

Bei den Fällen unseres Krankengutes, die 10 Jahre und länger an CP leiden, sind nur Männer zu finden. Wie schon in Kap. 3.1.2.1 bemerkt, findet sich bei den Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer (mehr als 5 Jahre) ein signifikant höherer Anteil des ILM ($p < 0,05$).

Eine Neigung zu Untergewichtigkeit bei längerer Pankreatitisanamnese konnten wir in dieser Untersuchung nicht erkennen. Es fällt vielmehr auf, daß bei den Patienten, die schon mehr als 10 Jahre an der Erkrankung leiden ($n=6$), kein einziger untergewichtig ist; entweder ist diese Beobachtung nur zufällig oder es läßt sich daraus eine gewisse Adaptation an die Krankheit unter Enzymsubstitution sowie eine Umstellung der Trink- und Ernährungsgewohnheiten ableiten.

In unserer Erwartung liegt die signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen der Dauer der Krankheit und der Zahl der akuten Schübe bei unseren Patienten. Ab dem neunten Krankheitsjahr trat jedoch bei keinem Patienten mehr ein akuter Schub auf. Die Vierfeldertafeln bestätigen die negative Korrelation zwischen der Anamnesedauer und der Inzidenz eines Pankreatitisrezidivs sowie der Schmerzfrequenz ($p < 0,05$). Damit ist auch die Beobachtung in Einklang zu bringen, daß mit zunehmender Erkrankungszeit eine Lipaseerhöhung im Blut der Patienten deutlich seltener festzustellen war. Ab einer Krankheitsdauer von 10 Jahren wurde bei keinem Patienten mehr eine Fermententgleisung gesehen.

Ebenso zeigten alle Fälle der CP im zehnten Jahr der Erkrankung ($n=8$) stark pathologische Veränderungen in der ERCP sowie eine ausgeprägte exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz. Besonders die Gegenüberstellung der Fälle mit mäßigen und der mit starken pathologischen ERCP-Veränderungen ergibt eine signifikante Beziehung ($p < 0,01$) der chronisch-entzündlichen Organzerstörung zur Anamnesedauer. Dieser Zusammenhang zur Anamnesedauer der CP gilt auch für den Vergleich der Patienten mit geringer zu denen mit mäßiger Einschränkung der Pankreassekretion im Sekretin-Pankreozymin-Test.

Bei Betrachtung der Häufigkeit des Auftretens von Pankreas pseudocysten ($n=15$) ergab sich im Verhältnis zur Anamnesedauer keine negative Korrelation; die Pseudocysten scheinen demnach nicht nur eine Komplikation des Frühstadiums der CP darzustellen.

Überraschend ist das Verhalten der Serumtriglyceride zur Pankreatitisdauer: es zeigt sich mit steigender Anamnesedauer eine signifikante Erhöhung der Triglyceride ($p < 0,01$). Diese Feststellung kann jeweils bei den Untergruppen LN und ILM in gleicher Weise getroffen werden. Dies

gibt Anlaß zur Vermutung einer sekundären Veränderung, kann aber im Rahmen dieser Studie nicht weiter präzisiert werden.

Auffällige Verbindungen weiterer Laborparameter, wie z. B. dem Cholesterin, zur Anamnesedauer konnten nicht festgestellt werden. Kein einziger der 20 Patienten, die schon länger als fünf Jahre an einer CP erkrankt sind, hatte erhöhte Cholesterin- oder Harnsäurewerte. Eine die CP auslösende oder begleitende Hypercholesterinämie oder Hyperurikämie läßt sich in unserem Krankengut nicht erkennen.

Bei den sechs Patienten mit einer Anamnesedauer von mehr als zehn Jahren konnte eine Gamma-GT-Erhöhung gemessen werden. Ein schwerer alkoholinduzierter Leberschaden im Sinne einer Leberzirrhose war bei diesen Fällen zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes nicht bekannt.

3.1.5.2 Untergewicht

Wie schon in 3.1.2.1 erwähnt, findet sich bei untergewichtigen Pankreatitispatienten signifikant häufiger ein ILM als bei den Fällen mit normalem Körpergewicht. Dies läßt vielleicht auf einen schwereren Verlauf der CP bei gleichzeitiger Hypolactasie schließen; Symptome einer Lactoseintoleranz konnten bei den betreffenden untergewichtigen Patienten ausgeschlossen werden.

3.1.5.3 Akuter Schub

Die Gesamtzahl der individuell durchgemachten akuten Krankheitsrezidive erstreckt sich von einem bis zu acht Schüben in unserem Patientenkollektiv. Die positive Korrelation zwischen der Zahl der akuten Ereignisse und der Anamnesedauer der Patienten wurde schon in 3.1.5.1 aufgezeigt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung und dem Vorkommen eines Lactasemangels ergaben sich keine besonderen Erkenntnisse bezüglich der Anzahl der akuten Schübe.

Selbstverständlich fanden wir einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen dem Ereignis eines akuten Schubs und der Erhöhung der Lipase sowie dem Auftreten von Schmerzen; dies ist in der klinischen Definition eines akuten Pankreatitisschubes begründet.

Deutlich zeigt sich eine abnehmende Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Pankreatitisrezidiv, wenn bei den Patienten schon mehr als fünf Schübe aufgetreten waren ($p < 0,01$). Ferner tritt ein akuter Pankreatitisschub

signifikant ($p < 0,01$) seltener bei Diabetikern als bei Patienten mit intakter endokriner Organfunktion auf. Auch bei Patienten mit einem Nachweis von Pankreasverkalkungen kommen akute Schübe weniger häufig vor ($p < 0,05$). Akute Krankheitsschübe werden also mit fortgeschrittenem Schweregrad der CP immer unwahrscheinlicher. Dies unterstreicht auch das Ergebnis des Sekretin-Pankreozymin-Tests: nur sieben von 34 Patienten (21 %) mit stark eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion wurden mit einem akuten Pankreatitisrezidiv in die Klinik aufgenommen. Der Unterschied dieser Gruppe zu den restlichen 29 Fällen unseres Krankengutes (hier hatten 26 Patienten bei der stationären Aufnahme einen akuten Schub) ergibt eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Die Funktionseinbuße des exokrinen Pankreas geht schrittweise mit der Gesamtzahl der erlittenen akuten Schübe einher. Die Patienten mit mäßig pathologischem Sekretintest hatten bisher durchschnittlich 2,7 akute Schübe durchgemacht, die Patienten mit stark pathologischem Sekretintest bereits 4,2 Schübe im Mittel.

Bei Ansicht der Laborparameter konnten wir im Gegensatz zu Stafford und Grand (1982) keine deutliche Triglyceriderhöhung bei Patienten mit akuten Pankreatitisschüben nachweisen; bei den Kranken ohne Rezidiv war der Prozentsatz der Triglyceriderhöhung sogar etwas höher als bei denen mit akutem Schub.

3.1.5.4 Schmerzen

Die positive Korrelation des pankreatitis-typischen Schmerzmusters zum Auftreten eines akuten Krankheitschubs wurde schon in Kap. 3.1.5.3 ausgeführt. Im selben Rahmen ist auch der signifikante Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen der Schmerzzinzidenz und der im akuten Schub auftretenden Fermententgleisung zu sehen.

Weiterhin fällt die negative Korrelation zwischen den Variablen Schmerz und Diabetes auf ($p < 0,01$). Es traten bei 13 von 27 Diabetikern (48 %) Schmerzen auf, während an diesen immerhin 34 von 36 Nichtdiabetikern (94 %) litten. Es bestätigt sich also die Erfahrung, daß in einer vorgerückten Krankheitsphase viele Patienten bei gleichzeitiger endokriner Insuffizienz eine Schmerzregression erfahren (Amann et al., 1984). Ferner kann der Beobachtung von Bornmann et al. (1980), der einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schmerzen bei CP sowie einem Gangverschluß durch Stenosen des Ductus pancreaticus oder Konkrementen im Gang-

system ablehnt, zugestimmt werden: die Schmerzzinzidenz nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Organveränderungen in der ERCP ab und auch der Prozentsatz der Verkalkungen bei den schmerzhaften Pankreatitiden ist geringer (68 %) als bei den schmerzfreien Patienten (85 %). Ein Zusammenhang zwischen der Schmerzfrequenz und der Häufigkeit von Pankreaspseudocysten war nicht feststellbar. Nur 12 von 47 Patienten (26 %) mit einer für die CP typischen Schmerzsymptomatik hatten Pseudocysten, während bei den schmerzfreien Pankreatitiden noch bei drei von 16 Erkrankten (19 %) Pseudocysten diagnostiziert wurden.

Bei den anderen untersuchten Parametern erhielten wir in Bezug auf das Schmerzverhalten keine weiteren Erkenntnisse.

3.1.5.5 Diabetes mellitus

Bei den Diabetikern unter unseren Pankreatitisfällen fanden wir signifikant häufiger Pankreasverkalkungen als bei den Nichtdiabetikern ($p < 0,05$). Mit der Reduktion der exokrinen Organfunktion entwickelten die meisten Patienten auch eine endokrine Pankreasinsuffizienz: der Sekretin-Test fiel bei den Erkrankten mit Diabetes mell. signifikant häufiger pathologisch aus als bei den Nichtdiabetikern ($p < 0,05$).

Während bei immerhin 26 von 36 Fällen (72 %) ohne endokrine Insuffizienz sich ein akuter Pankreatitisschub ereignet hat, stellte sich dieser nur noch bei 7 von 27 Diabetikern (26 %) ein. Aus diesem Unterschied berechnet sich eine Signifikanz von $p < 0,01$; Diabetiker bekommen also signifikant seltener ein akutes Pankreatitisrezidiv. Dieses Ergebnis wird jedoch dadurch relativiert, daß bei Nichtdiabetikern in erster Linie die Symptomatik eines akuten Schubs den Anlaß für eine stationäre Behandlung der CP bietet und somit zu ihrer statistischen Erfassung führte, während die Fälle mit endokriner Pankreasinsuffizienz auch zur Diabeteseseinstellung sowie wegen anderer Komplikationen ihrer Erkrankung im Krankenhaus aufgenommen werden müssen.

Hand in Hand dazu geht die Untersuchung der Schmerzzinzidenz (s. 3.1.5.4) sowie der Lipaseerhöhung: bei 8 der 27 Diabetiker (30 %) trat eine Fermententgleisung auf gegenüber 81 % (29 von 36) der Nichtdiabetiker.

Insgesamt fällt bei der Auswertung am deutlichsten die negative Korrelation zwischen Diabetes und Schmerz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p kleiner 0,0001 aus.

3.1.5.6 Pankreasverkalkungen

Hier soll vorausgeschickt werden, daß die Existenz von Pankreasverkalkungen nicht automatisch mit ihrer Erkennung gleichgesetzt werden sollte, da die radiologische Überwachung der Patienten nicht in jedem Fall als einheitlich zu sehen ist.

Während bei dem stark pathologischen Schweregrad der Organveränderungen in der ERCP zu 80 % Calcifikationen auch in der Pankreaszielaufnahme nachgewiesen werden konnten, zeigten sich die Konkreme bei den mäßig-gradigen Organveränderungen der ERCP nur bei knapp einem Drittel der Fälle; bei den beiden ERCP-Stufen niedrigen Ausprägungsgrades wurden röntgenologisch keine Pankreasverkalkungen diagnostiziert.

3.1.5.7 Triglyceride

Das Verhalten der Serumtriglyceride in Bezug auf die Anamnesedauer sowie den akuten Schub der CP wurde schon in den vorrausgehenden Kapiteln abgehandelt. Hier bleibt noch festzuhalten, daß nur 6 % der Patienten (n=4) eine gleichzeitige Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterinwerte hatten. Bei den 22 Fällen mit Triglyceriderhöhung war das Serumcholesterin zu 82 % (n=18) in der Norm, es läßt sich also keine Koinzidenz bei der Laborwerte konstatieren. Die häufigste Form einer Hyperlipidämie in unserem Kollektiv mit CP dürfte demnach der Typ IV sein.

3.2 Verhalten der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut

Das gesamte Krankengut, bei dem wir zwischen Juni 1979 und Juli 1984 Dünndarmbiopsien entnahmen und daraus die Aktivitäten der Disaccharidasen bestimmten, umfaßte 259 Patienten. Davon waren 139 Männer (54 %) und 120 Frauen (46 %). Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 51,3 Jahre, der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste 86 Jahre alt. Das Verhalten der vier Disaccharidasen Lactase, Saccharase, Trehalase und Maltase wird nach einer Aufgliederung der Gesamtheit der biopsierten Fälle zuerst für die CP und anschließend im Vergleich zu den anderen drei Patientenklassen Normalpopulation, Leberzirrhose und Ulcus duodeni wiedergegeben.

3.2.1 Bei chronischer Pankreatitis

Die Verteilungsfunktion der Lactaseaktivitäten der 63 Patienten mit CP zeigt eine deutliche Zweigipfligkeit (s. Abb. 12), die schon in 2.5.3 für die Gesamtheit aller Patienten dokumentiert wurde. Man muß demnach die Untergruppen LN und ILM als zwei heterogene Populationen behandeln und darf so für alle Pankreatitissfälle keine einheitlichen statistischen Zahlen bezüglich der Lactase angeben.

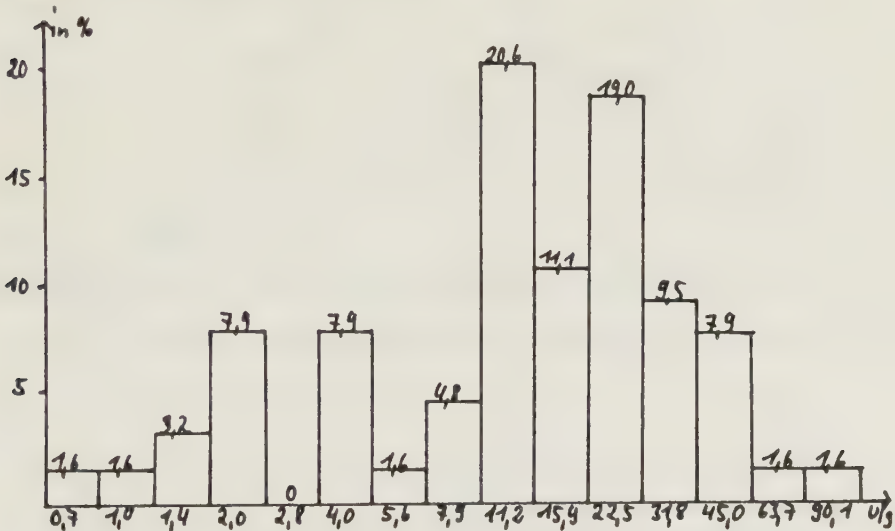


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Lactaseaktivitäten in der Dünndarmschleimhaut bei CP

Hinsichtlich der drei anderen gemessenen Disaccharidasen ist dies jedoch möglich: für die Saccharase, Irehalase und Maltase erhalten wir nach Logarithmierung der Werte in den Abbildungen 13 bis 15 jeweils eine Normalverteilung.

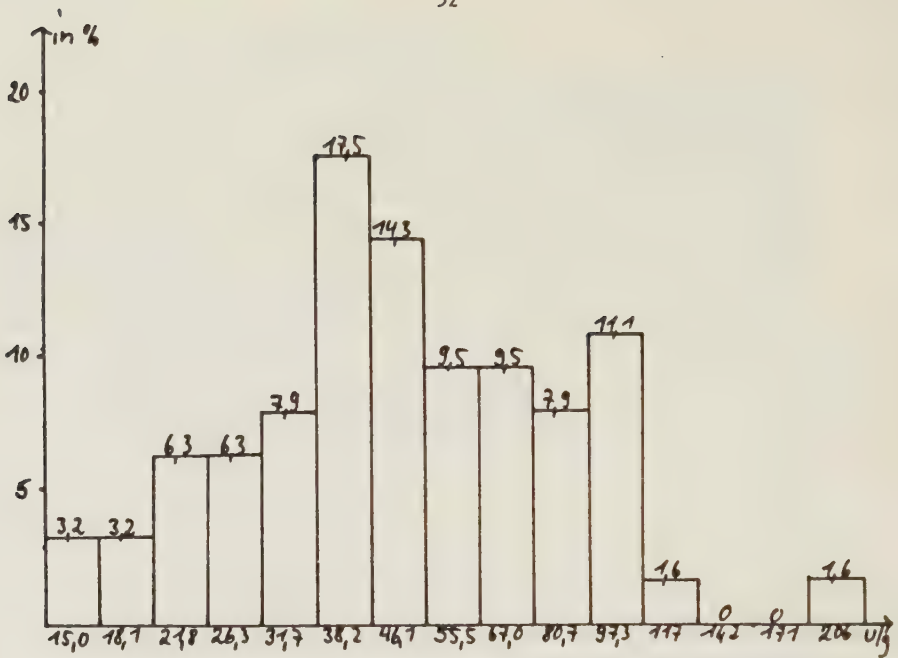


Abb. 13: Verteilung der Saccharaseaktivitäten bei CP

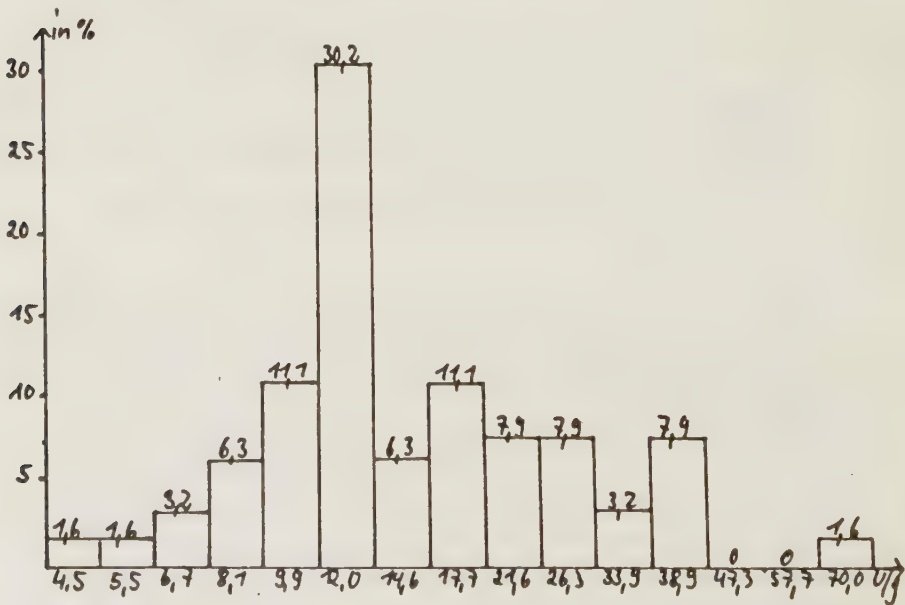


Abb. 14: Verteilung der Trehalaseaktivitäten bei CP

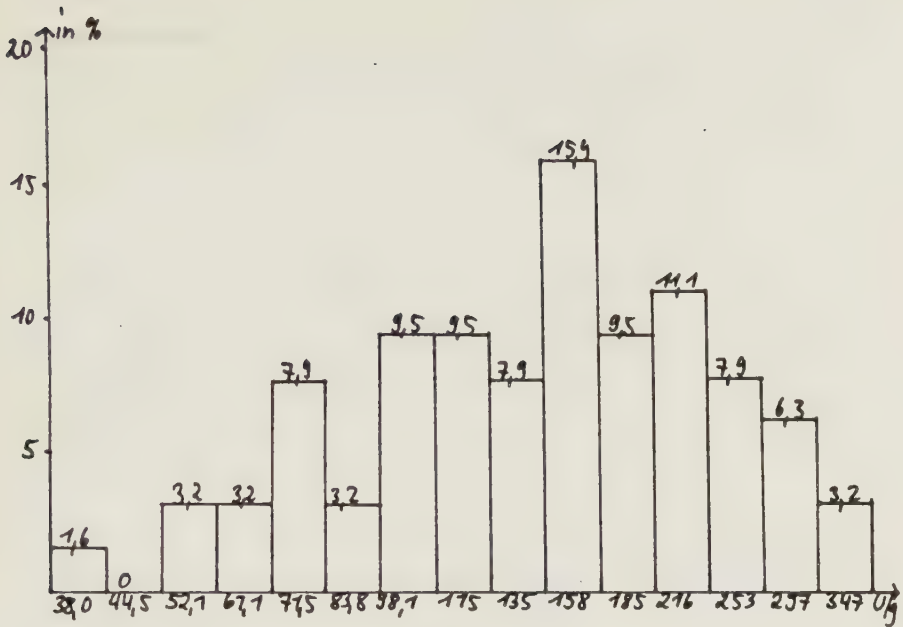


Abb. 15: Verteilung der Maltaseaktivitäten bei CP

In Tabelle 11 sind der Median der Disaccharidasenaktivitäten bei CP und als Maß für die Streuung $\bar{x}$ -s bzw. $\bar{x}$ +s aufgeführt. Auf die Benennung eines Mittelwertes wurde verzichtet, da der Mittelwert der gemessenen Enzymaktivitäten von dem Maximum der logarithmischen Verteilung abweicht; außerdem sind bei einer logarithmischen Normalverteilung der Mittelwert und der Median identisch. Die Angabe der Standardabweichung nach einer Delogarithmierung der Werte ist nicht sinnvoll.

	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$
Saccharase	44,9	25,8	78,0
Irehalase	13,0	7,6	22,2
Maltase	154,9	86,1	235,8

Tab. 11: Median und Streuung der Disaccharidasen bei chronischer Pankreatitis (in U/g)

3.2.1.1 Anteil des Lactasemangels

Der nach den in Kap. 2.6 angewandten Kriterien errechnete Anteil des Lactasemangels beläuft sich bei den Patienten mit CP auf 19 % (12 Fälle). In Tabelle 12 werden der Median sowie die Streuung der Disaccharidasenaktivitäten für die beiden Untergruppen LN und ILM verglichen.

	LN			ILM		
	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$
Lactase	18,7	9,9	35,3	1,9	1,1	3,2
Saccharase	45,0	27,3	83,8	38,5	23,4	64,6
Trehalase	13,0	8,6	25,6	16,7	9,3	25,7
Maltase	159,0	88,8	243,7	143,7	75,3	204,4

Tab. 12: Vergleich der Disaccharidasen zwischen den Untergruppen LN und ILM (in U/g)

Außer der selbstverständlichen Differenz bei den Lactasewerten fallen zwischen den beiden Untergruppen nur geringfügige Abweichungen auf. Auch im Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Normolactasie und den Fällen mit ILM bezüglich der drei anderen untersuchten Disaccharidasen. Somit bestätigt sich, daß der Lactasemangel der Dünndarmmucosa tatsächlich nur isoliert auftritt und keinen Einfluß auf die Aktivitäten der anderen Disaccharidasen nimmt.

Bei der Untergruppe LN liegen die Aktivitäten der Trehalase etwa im Bereich der Lactase, die Werte der Saccharase wurden ungefähr dreifach höher als für diese beiden Enzyme gemessen. Die Werte der Maltase betragen in etwa das Neunfache der Lactaseaktivitäten in unserem Kollektiv mit Normolactasie.

3.2.1.2 Geschlecht

Das Krankengut der CP setzt sich aus 48 Männer und 15 Frauen zusammen, der ILM-Anteil ist mit 19 % bzw. 20 % fast identisch. Die Aktivitäten der untersuchten Dünndarmenzyme verhalten sich bei beiden Geschlechtern

annähernd gleich, wie auch anhand der Disaccharidasenmessung in Tabelle 13 zu ersehen ist.

	Männer			Frauen		
	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$
Lactase	16,4	3,7	35,2	13,1	5,4	39,8
Saccharase	43,2	25,3	77,7	48,0	30,3	87,2
Trehalase	13,1	8,9	25,6	12,9	8,2	25,8
Maltase	154,5	85,5	226,8	169,0	86,9	269,6

Tab. 13: Median und Streuung der Disaccharidasen in der Dünndarmschleimhaut bei beiden Geschlechtern der CP (in U/g)

Hier lassen sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtern im Wilcoxon-Rangsummen-Test nachweisen.

3.2.1.3 Alter

Das Durchschnittsalter in der Patientenklasse "CP" liegt bei 43 Jahren, das Altersminimum beträgt 22 Jahre und das Maximum 74 Jahre.

Die grafische Verteilung der logarithmierten Lactasewerte gemäß dem Patientenalter wird in Abbildung 16 dargestellt. Weder aus diesem zweidimensionalen Streudiagramm noch aus der Nachberechnung durch die Korrelationskoeffizienten (s. 2.4) läßt sich eine Beziehung zwischen den Lebensjahren der biopsierten Pankreatitiskranken und der Höhe der Lactaseaktivitäten ableiten. Diese Aussage trifft auch nach einer Unterteilung des Kollektivs für die beiden Untergruppen LN und ILM zu.

Nach dem gleichen Zuordnungsverfahren ist ebenso bei den anderen Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut keine auffällige Häufung von Enzymwerten in einem bestimmten Lebensabschnitt der Pankreatitisfälle feststellbar.

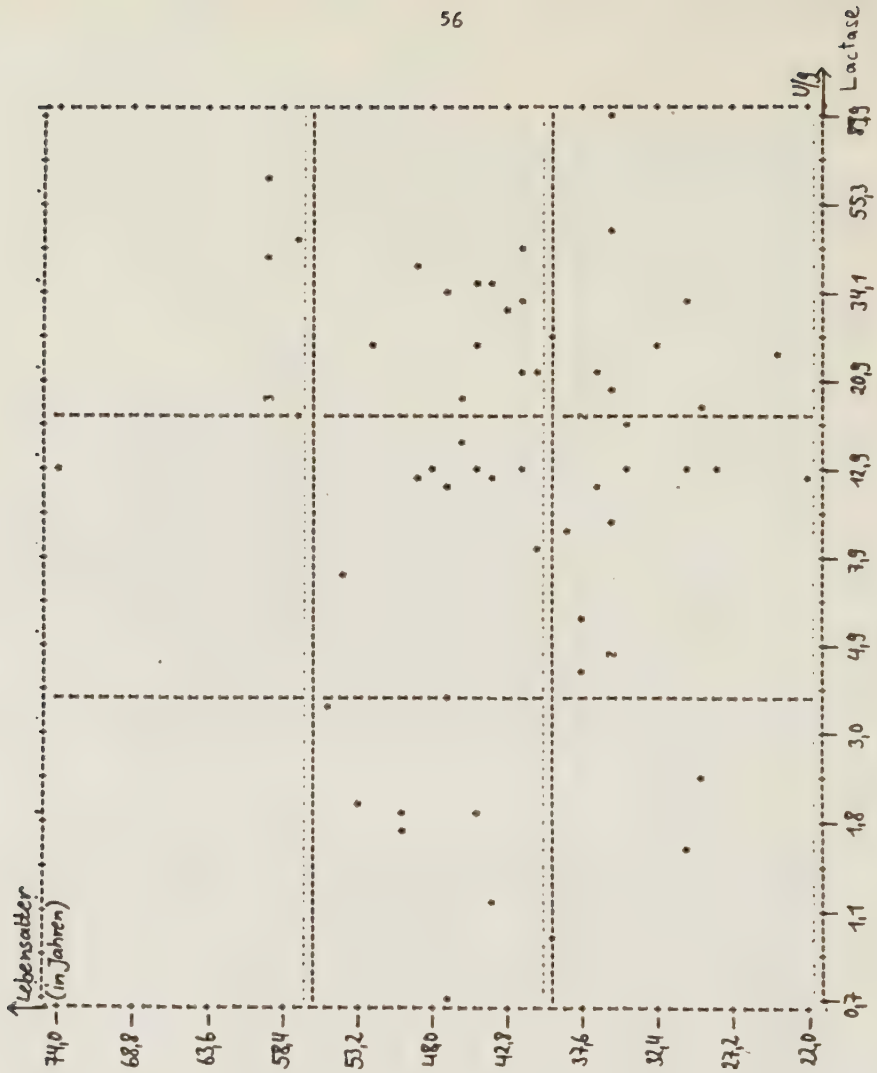


Abb. 16: Logarithmische Verteilung der Lactaseaktivitäten bezüglich des Patientenalters bei chronischer Pankreatitis

3.2.1.4 Anamnesedauer

Um den in einigen Arbeiten (Alpers und Seetharam, 1977; Bergoz, 1980) geäußerten Verdacht einer Erhöhung der Disaccharidasenaktivitäten im Verlauf einer CP nachzugehen, überprüften wir die Verteilung der Lactaseaktivitäten im Verhältnis zur Anamnesedauer der Pankreatitispatienten. Das Ergebnis ist Abbildung 17 zu entnehmen.

Die Verteilung der Enzymwerte verhält sich bei der grafischen Zuordnung zu den Krankheitsjahren unauffällig: es kristallisieren sich weder höhere Lactaseaktivitäten bei den Fällen mit längerer Pankreatitisanamnese heraus noch verhärteten sich Hinweise eines sekundären Lactasemangels nach vielen Krankheitsjahren. Auch der Kendall- bzw. Spearman-Korrelationskoeffizient arbeitet keinen stochastischen Zusammenhang zwischen der Höhe der Lactaseaktivität und der Pankreatitisdauer heraus.

Dies stellt sich auch bei einer Einzelbetrachtung der Untergruppen LN und ILM heraus; wichtig ist dabei vor allem, daß sich die Lactasewerte unserer 12 Pankreatitisfälle mit ILM im Streudiagramm unauffällig verteilen und so keine für einen sekundären Lactasemangel typische Abwärtsbewegung der Aktivitäten mit steigender Anamnesedauer der CP erkennen ließen.

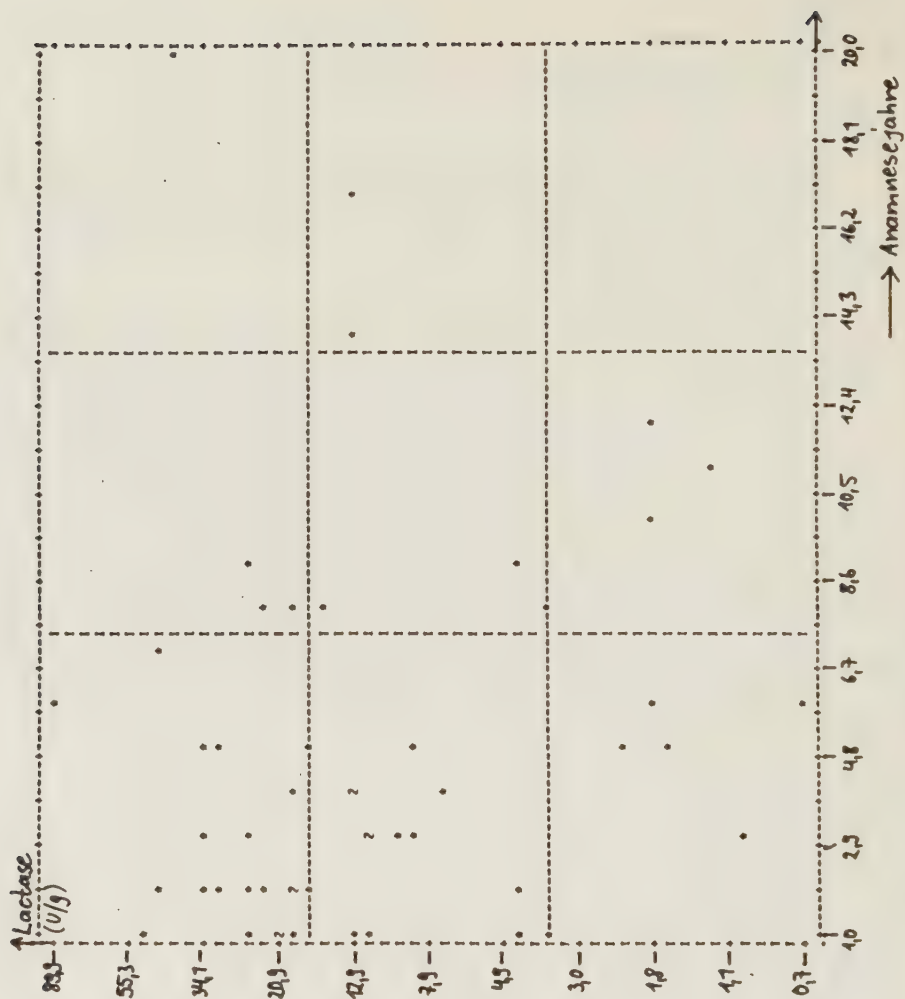


Abb. 17: Logarithmische Verteilung der Lactaseaktivitäten bezüglich der Anamnesedauer bei chronischer Pankreatitis

3.2.2 Vergleich der vier Patientengruppen

Vor der Gegenüberstellung der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut zwischen den in 2.1 bezeichneten Kollektiven muß zuerst das Geschlechterverhältnis der vier Patientengruppen genannt werden (Tab. 14), um einen systematischen Fehler bei diesem Vergleich möglichst in Grenzen zu halten.

	Patienten- zahl	Männer	Frauen
Normalpopulation	88	63 (72%)	25 (28%)
Chronische Pankreatitis	63	48 (76%)	15 (24%)
Leberzirrhose	62	41 (66%)	21 (34%)
Ulcus duodeni	46	25 (54%)	21 (46%)

Tab. 14: Anteil der Geschlechter in den vier Patientengruppen

Für die Analyse sollte auch die unterschiedliche Altersstruktur der verschiedenen Diagnosegruppen berücksichtigt werden, da die untersuchten gastroenterologischen Erkrankungen in unterschiedlichen Lebensabschnitten bevorzugt auftreten. Das Altersmittel der Normalpopulation liegt etwa in der Mitte der drei pathologischen Fallgruppen (Tab. 15).

	Alters- mittel	Standard- abweichung
Normalpopulation	50,0	15,9
Chronische Pankreatitis	43,0	10,0
Leberzirrhose	52,9	12,8
Ulcus duodeni	62,9	15,3

Tab. 15: Altersverteilung der vier Patientengruppen (in Lebensjahren)

Das ca. 10 Jahre höhere Durchschnittsalter der Leberzirrhotiker gegenüber der CP bestätigt erneut die Beobachtung, daß die CP meist nach einer kürzeren alkoholischen Expositionszeit als die Leberzirrhose beginnt (Sarles und Sahel, 1976).

3.2.2.1 Anteil des Lactasemangels

Nach den in Kap. 2.6 beschriebenen Kriterien zur Feststellung eines isolierten Lactasemangels aus den Enzymbestimmungen der Dünndarmbiopsie erhielten wir für unsere vier Diagnosegruppen die in Tabelle 16 aufgeführten Ergebnisse.

	Isol. Lactasemangel	
	in Prozent	Zahl der Fälle
Normalpopulation	12,5	n = 11
Chronische Pankreatitis	19,0	n = 12
Leberzirrhose	21,0	n = 13
Ulcus duodeni	15,2	n = 7

Tab. 16: Häufigkeit des ILM bei den vier Diagnosegruppen

Der Prozentsatz des diagnostizierten ILM liegt bei allen drei ausgewählten gastrointestinalen Erkrankungen höher als bei dem untersuchten Normalkollektiv, dessen Hypolactasieanteil sich im Rahmen der Ergebnisse früherer Studien in Mitteleuropa bewegt (s. 1.2.2.2). Trotzdem läßt sich nach unserer statistischer Analyse kein signifikanter Unterschied des ILM-Anteils jeder der drei pathologischen Fallgruppen zur Normalpopulation feststellen.

3.2.2.2 Enzymaktivitäten

3.2.2.2.1 Lactase

Wie schon in Kap. 3.2.1 für die CP beschrieben, dürfen bei der Lactase wegen des unterschiedlich großen ILM-Anteils keine einheitlichen statistischen Zahlen für ein Kollektiv angegeben werden, sondern muß nach den Untergruppen LN und ILM getrennt werden. Der Vergleich der Lactaseaktivitäten zwischen den vier diagnostischen Hauptgruppen erfolgt daher nur bei den Patienten mit Normolactasie; eine Gegenüberstellung der Lactasewerte der ILM-Untergruppen der vier Kollektive ist bei dem bestehenden Enzymmangelzustand nicht sinnvoll. In Tabelle 17 sind jeweils der Median sowie als Maß für die Streuung $\bar{x}$ -s bzw. $\bar{x}+s$ zusammengestellt.

	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	n
Normalpopulation	21,3	12,1	36,6	77
Chronische Pankreatitis	18,9	9,9	35,3	51
Leberzirrhose	17,0	9,5	34,6	49
Ulcus duodeni	10,6	5,8	19,0	39

Tab. 17: Median und Streuung der Lactaseaktivitäten bei den Normolactasiefällen der vier Patientengruppen

Die Lactaseaktivitäten der Normalpopulation liegen höher als bei den drei übrigen gastroenterologischen Fallgruppen, bei den Patienten mit Ulcus duodeni fielen sie deutlich am geringsten aus. So sind die Lactasewerte bei den Ulcuskranken im Wilcoxon-Test signifikant niedriger als bei der Normalpopulation und der CP. Auch bei den Leberzirrhotikern wurden signifikant geringere Lactasewerte als beim Normalkollektiv gemessen (s. Abb. 18). Diese Berechnungen gelten für die Untergruppe LN der jeweiligen Patientenklassen, sie werden also nicht durch eine Miteinbeziehung der ILM-Patienten beeinflusst.

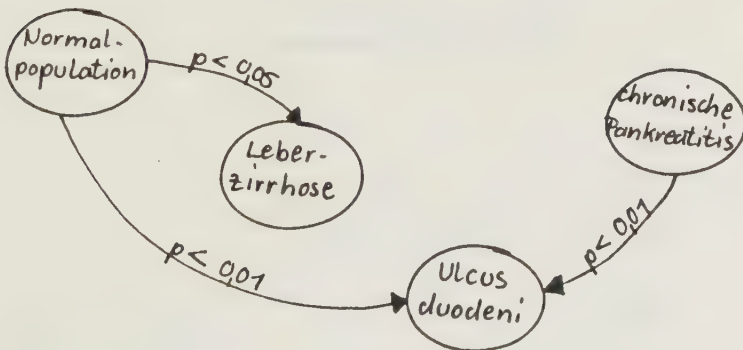


Abb. 18: Signifikante Unterschiede der vier Patientengruppen bezüglich der Lactaseaktivitäten

3.2.2.2.2 Saccharase

Die statistischen Ergebnisse der Messungen der Saccharase bei unseren vier Patientengruppen sind in Tab. 18 enthalten.

	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	n
Normalpopulation	41,9	26,1	68,7	88
Chronische Pankreatitis	44,9	25,8	78,0	63
Leberzirrhose	60,3	34,0	100,0	62
Ulcus duodeni	32,1	19,6	57,0	46

Tab. 18: Median und Streuung der Saccharaseaktivitäten bei den vier Patientengruppen

Bei der Analyse der Saccharase ergeben sich für die Leberzirrhose signifikant höhere Enzymaktivitäten als bei den übrigen drei Fallgruppen. Wie bei der Lactase fallen die Aktivitäten der Patienten mit Ulcus duodeni am geringsten aus: die Gegenüberstellung mit den drei Vergleichsgruppen zeigt jeweils eine signifikante Erniedrigung der Saccharasewerte (Abb. 19). Diese genannten quantitativen Beziehungen bleiben nach Ausklammerung der ILM-Patienten unverändert.

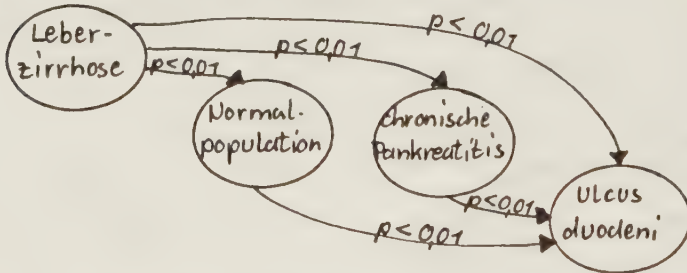


Abb. 19: Signifikante Unterschiede der vier Patientengruppen bezüglich der Saccharaseaktivitäten

3.2.2.2.3 Irehalase

Die Gegenüberstellung des Verhaltens der Irehalase bei den vier untersuchten Kollektiven ist in Tab. 19 enthalten.

Bei Anwendung des Wilcoxon-Tests ergeben sich für die Ulcuskranken signifikant kleinere Werte im Gegensatz zur Normalpopulation, das Verhältnis der Werte der anderen drei diagnostischen Gruppen zueinander ist unauffällig (Abb. 20).

	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	n
Normalpopulation	16,1	10,3	25,0	88
Chronische Pankreatitis	13,0	7,6	22,2	63
Leberzirrhose	17,7	10,1	27,2	62
Ulcus duodeni	12,0	7,0	23,4	46

Tab. 19: Median und Streuung der Irehalaseaktivitäten der vier Patientengruppen

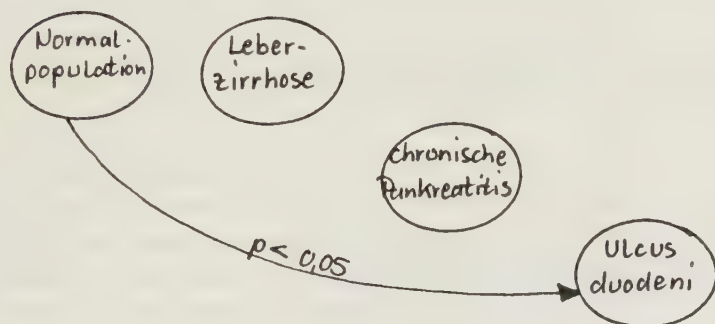


Abb. 20: Signifikante Unterschiede der Patientengruppen bezüglich der Irehalaseaktivitäten

3.2.2.2.4 Maltase

Den Vergleich der Maltaseaktivitäten der vier Patientengruppen zeigt Tab. 20.

	Median	$\bar{x} - s$	$\bar{x} + s$	n
Normalpopulation	137,3	87,8	206,2	88
Chronische Pankreatitis	154,9	86,1	235,8	63
Leberzirrhose	182,9	110,9	292,1	62
Ulcus duodeni	109,4	65,0	203,0	46

Tab. 20: Median und Streuung der Maltaseaktivitäten

Wie für die Saccharase verhalten sich bei der Leberzirrhose die für die Maltase gemessenen Enzymaktivitäten signifikant höher als bei den anderen drei Vergleichsgruppen. Bei der CP stellten wir ebenfalls höhere

Maltasewerte als bei den Ulcuspatienten mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ fest (Abb. 21). Diese Ergebnisse bei der Maltase sind identisch mit den Aussagen bei einer Einzelbetrachtung der Untergruppe LN aller vier Diagnosegruppen.

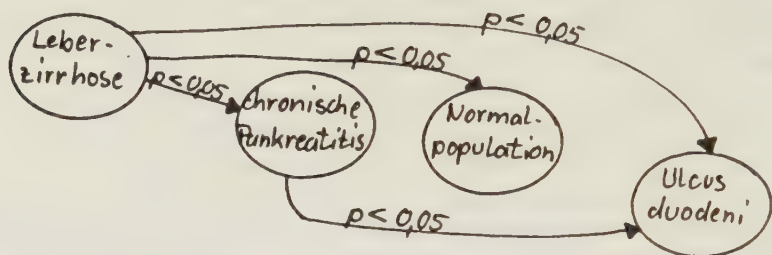


Abb. 21: Signifikante Unterschiede der Patientengruppen bezüglich der Maltaseaktivitäten

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Lactase bei allen Patienten mit nachgewiesenen gastroenterologischen Erkrankungen (chronische Pankreatitis, Leberzirrhose, Ulcus duodeni) niedrigere Aktivitäten zeigte als bei der Vergleichsgruppe der Normalpopulation. Patienten mit der Diagnose "Leberzirrhose" wiesen die deutlich höchsten Aktivitäten der Saccharase und Maltase auf. Bei allen vier Patientenklassen ist das Verhältnis der Lactase zur Saccharase, Irehalase und Maltase, in ganzen Zahlen ausgedrückt, mit 1:3:1:10 ungefähr konstant.

3.2.2.3 Vergleich zwischen den Untergruppen "Lactase normal" und "isolierter Lactasemangel"

Bei der Gegenüberstellung der Enzymaktivitäten zwischen den Untergruppen LN und ILM, für jede der vier Patientenklassen einzeln untersucht, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede, wenn man von der selbstverständlichen, definitionsgemäßen Diskrepanz bei den Lactasewerten einmal absieht. In Tabelle 21 sind die Werte des Medians der Disaccharidasen nach der Aufspaltung der vier Kollektive unter dem Aspekt des Lactasemangels festgehalten.

Weder bei der Normalpopulation noch bei einer der drei pathologischen Fallgruppen ergab die Nachberechnung im Rangsummentest (Wilcoxon-Test) einen signifikanten Unterschied zwischen LN und ILM bezüglich des Verhaltens der anderen Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut.

	Normal- population		Chron. Pan- kreatitis		Leber- zirrhose		Ulcus duodeni	
	LN	ILM	LN	ILM	LN	ILM	LN	ILM
n =	77	11	51	12	49	13	39	7
Lactase	21,3	2,0	18,9	1,9	17,0	2,1	10,6	2,4
Saccharase	44,0	39,0	45,0	38,5	60,0	65,0	31,3	35,0
Trehalase	16,7	15,1	13,0	16,7	18,0	17,6	12,2	12,0
Maltase	144	123	153	144	193	150	103	129

Tab. 21: Median der Disaccharidasenaktivitäten der vier Diagnosegruppen, jeweils unterteilt in die Untergruppen LN und ILM

3.2.2.4 Geschlecht

Über die Verteilung der Disaccharidasenaktivitäten sowie den jeweiligen Anteil des isolierten Lactasemangels bei den Geschlechtern unserer vier diagnostischen Hauptklassen gibt Tab. 22 Auskunft.

	Normal- population		Chron. Pan- kreatitis		Leber- zirrhose		Ulcus duodeni	
	M	W	M	W	M	W	M	W
n =	63	25	48	15	41	21	25	21
Anteil des								
ILM in %	16 %	11 %	19 %	20 %	29 %	5 %	8 %	24 %
Lactase	20,7	20,0	16,5	13,1	13,0	17,9	8,8	9,6
Saccharase	41,0	42,0	43,5	48,0	66,0	55,3	31,8	33,0
Trehalase	15,1	17,4	13,1	12,9	18,0	16,0	11,0	12,7
Maltase	119	149	155	169	201	150	121	109

Tab. 22: Lactasemangelanteil und Medianwerte der Disaccharidasenaktivitäten, unterteilt nach dem Geschlecht

Die Differenz zwischen den männlichen und weiblichen Patienten aller vier Kollektive bezüglich der Disaccharidasenaktivitäten ist meist nur

unerheblich. Bis auf eine Ausnahme fallen auch die Signifikanzberechnungen im Wilcoxon-Test negativ aus: nur in der Gruppe Leberzirrhose wurden bei Frauen signifikant höhere Lactasewerte ($p < 0,05$) gemessen als bei den männlichen Patienten. Auch der Anteil des ILM bei den männlichen Leberzirrhotikern mit 29 % ($n=12$) war signifikant größer ($p < 0,05$) als bei den Frauen mit 5 % ($n=1$). Diese Beobachtung muß jedoch bei den geringen Fallzahlen als zufällig betrachtet werden und kann daher nicht als Disposition zu einer Leberzirrhose für männliche Alkoholiker mit ILM gedeutet werden. Außerdem wird der ILM nicht geschlechtsgebunden (z. B. x-chromosomal), sondern autosomal-rezessiv vererbt; höchstens die Penetranz des Erbgangs könnte vom jeweiligen Geschlecht beeinflußt werden.

3.2.2.5 Alter

Bei den 88 biopsierten Fällen unserer Normalpopulation konnten wir eine signifikante positive Korrelation ($p < 0,05$) zwischen dem Patientenalter und den zugehörigen Lactaseaktivitäten feststellen. Dieser Zusammenhang ist in der zweidimensionalen Darstellung der genannten Variablen in Abb. 22 zu erkennen.

Bei Einzelbetrachtung der Patienten der Untergruppe LN, also nach Ausschluß der Fälle mit ILM, fällt die Signifikanzberechnung der Beziehung der Lactasewerte zum Patientenalter noch eindeutiger aus ($p < 0,01$).

Weder bei den Leberzirrhotikern noch bei den Ulcuskranken konnten wir den gleichen Zusammenhang herstellen. Für die Fälle mit CP wurde schon in Punkt 3.2.1.3 nachgewiesen, daß die Enzymwerte weder für die Lactase noch bei den anderen Disaccharidasen einer altersgemäßen Verteilung unterliegen.

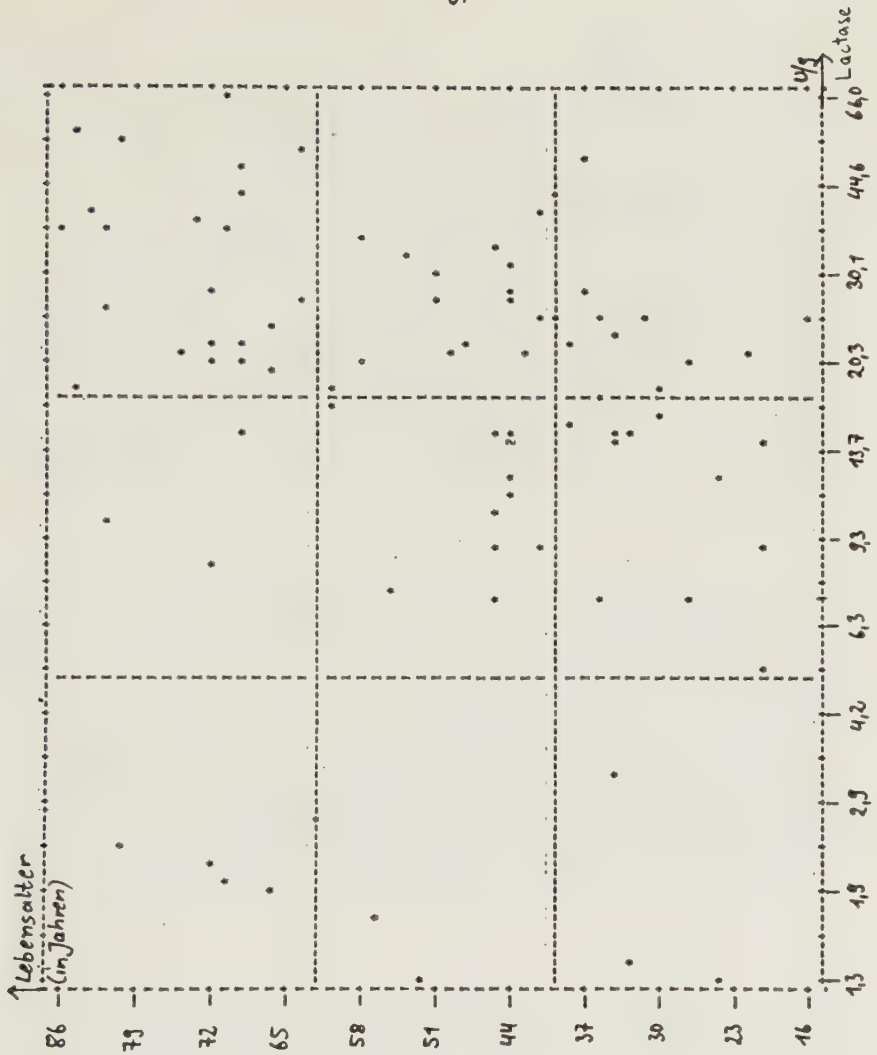


Abb. 22: Logarithmische Verteilung der Lactaseaktivitäten bezüglich des Patientenalters bei der Normalpopulation

4 Diskussion

4.1 Anamnese und Klinik der chronischen Pankreatitis

Um die Untersuchungsergebnisse über die anamnestischen und klinischen Daten in unserem Krankengut der chronischen Pankreatitis einordnen zu können, werden sie hier zunächst mit einigen früheren Arbeiten verglichen.

Die bisher umfangreichste Langzeitstudie über CP stammt aus der Schweiz von R.W. Amann (1980), der 258 Patienten beobachtete, von denen 67 % an einer alkoholinduzierten Pankreatitis litten; bei einer Gegenüberstellung gilt es zu berücksichtigen, daß bei allen unseren 63 Fällen ein langjähriger Alkoholabusus vorliegt.

4.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter unserer Patienten liegt mit 43 Jahren im Rahmen der übrigen Ergebnisse: bei Amann (1980) beträgt es 40 Jahre, nach Marks et al. (1980) ist das Altersmittel 44,5 Jahre und in der Copenhagen Pancreatitis Study (1981) 48 Jahre.

Die CP scheint in jüngeren Jahren als die alkoholische Leberzirrhose zu beginnen, für die wir in 3.2.2 ein Altersmittel von 53 Jahren errechneten. Die insgesamt sehr seltene Verbindung der CP mit einer Leberzirrhose liegt nach Sarles und Sahel (1976) wohl daran, daß viele Pankreatisfälle den Beginn einer Leberzirrhose, für die eine längere durchschnittliche Alkoholexpositionszeit angegeben wird, nicht mehr erleben.

4.1.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung ist bei uns mit einem Frauenanteil von 24 % identisch mit der Copenhagen Pancreatitis Study (1981), während bei Amann (1980) nur 15 % der Patienten weiblich sind; dies könnte auch damit erklärt werden, daß der Beginn dessen Untersuchung weiter zurückliegt und sich mittlerweile die Verteilung des Alkoholkonsums in unserer Gesellschaft verschoben hat. Die Frequenz der CP bei den Geschlechtern scheint also u. a. die unterschiedliche Alkoholverbrauchsrate und die Trinksitten einer Population widerzuspiegeln, da z. B. bei der hereditären Pankreatitis Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind

(Sarles und Sahel, 1976).

4.1.3 Alkohol- und Nikotinabusus

Da bei den meisten Patienten eine Reduktion oder völlige Aufgabe ihres Alkoholabusus (bei 13 % unseres Krankengutes) erst bei eintretender Symptomatik beginnt, ist eine Chronifizierung der Erkrankung bereits erfolgt; denn nach Amann (1980) muß bei Auftreten des ersten Krankheitschubs bereits eine durchschnittliche Anamnesedauer von 5,5 Jahren in Rechnung gestellt werden. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Tatsache zu werten, daß wir bei den Patienten mit Alkoholabstinenz keine günstigere Symptomatik der CP vorfanden. Auch andere Autoren (Marks et al., 1980; Kondo et al., 1981; Pedersen et al., 1982) sehen keinen Zusammenhang zwischen einer Alkoholabstinenz und der Schmerzfrequenz der Erkrankung. Nach einer Hypothese von Girdwood et al. (1981) ist jedoch die Alkoholkarenz im Frühstadium wichtiger als bei schon länger wäherender CP, da der Alkohol nur bei noch ausreichender Residualkapazität des Pankreas Schmerzen induziert. Amann (1980) und Scuro et al. (1983) wollen nach Alkoholreduktion eine Besserung der Schmerzsymptomatik bei allerdings schon bestehender Pankreasinsuffizienz erkannt haben.

Ein kombinierter Alkohol- und Nikotinabusus beeinflusst nach unseren Beobachtungen die Symptomatik der CP nicht wesentlich; im Gegensatz dazu beschreiben Yen et al. (1982) einen schwereren Verlauf der CP bei zusätzlichem Nikotinabusus.

4.1.4 Schmerzverhalten

Während bei Amann et al. (1984) viereinhalb Jahre nach Einsetzen der Krankheit 85 % der Patienten schmerzfrei waren und die Schmerzen nach einer durchschnittlichen Anamnesedauer von 6,4 Jahren völlig verschwinden sollen, wurde bei uns noch über die Hälfte (12 von 20 Patienten) der schon über 5 Jahre an einer CP leidenden Kranken von intermittierenden Schmerzen geplagt. Auch nach Scuro et al. (1983) sind erst 42 % der Pankreatitispatienten 10 Jahre nach dem Erkrankungsbeginn schmerzfrei. Bei 69 % der Fälle mit bis zu fünf Anamnesejahren trat ein akuter Pankreatitisschub auf (bei Amann, 1980: 76 %); ab dem neunten Krankheitsjahr wurde bei keinem Patienten mehr ein akutes Rezidiv gesehen.

Während Scuro et al. (1983) keine Korrelation zwischen dem Schmerzver-

halten sowie der Existenz von Pankreassteinen, eines Diabetes mell. oder einer exokrinen Insuffizienz entdeckten, ist nach Amann (1980) die Schmerzminderung sowohl mit dem Auftreten von Verkalkungen als auch mit der exkretorischen Insuffizienz des Pankreas verknüpft. Auch nach Girdwood et al. (1981) nehmen die Schmerzattacken mit zunehmender Organzerstörung und Drüsenatrophie sowohl in Frequenz als auch an Intensität ab, Marks et al. (1980) haben bei einem schmerzlosen Verlauf der Erkrankung sogar eine signifikant schlechtere Pankreasfunktion als bei schmerzhafter CP diagnostiziert. Diese Signifikanz konnten wir in unseren Berechnungen jedoch nicht nachvollziehen: in unserem Krankengut litten noch 68 % der Patienten mit Verkalkungen und exokriner Insuffizienz an Schmerzen, dieser Anteil beträgt bei Amann et al. (1984) ebenfalls noch 50 %.

Zwar stellen die exokrine Insuffizienz und die Pankreascalcifikationen ein wichtiges Signal für die Progredienz des Leidens dar, nach unseren Zahlen kann jedoch die Existenz beider Veränderungen nicht mit einer Schmerzerleichterung bei zunehmender Anamnesedauer in Verbindung gebracht werden. Denn obwohl wir einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Anamnesedauer und einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz sowie zwischen der Anamnesedauer und der Schmerzminderung berechneten (auch bei Marks et al., 1980), konnten wir keine klare Beziehung zwischen dem Nachlassen der Schmerzen und der pankreatischen Dysfunktion oder gar der Existenz von Organcalcifikationen erkennen. Es muß demnach wohl noch eine weitere Ursache für die Schmerzreduktion der fortgeschrittenen Krankheitsphase vorliegen (s. 4.1.5).

4.1.5 Diabetes mellitus

Pedersen et al. (1982) führten den Nachweis, daß mit zunehmender Dauer der CP ein Diabetes mell. entsteht. Amann et al. (1984) fanden bei 75 % der alkoholischen Pankreatitiden auch eine endokrine Insuffizienz, wobei jedoch noch 7 % der Fälle nach einer Anamnese von länger als 11 Jahren eine normale Glucosetoleranz zeigten. Bei Scuro et al. (1983) hatten 51 %, bei Lembcke et al. (1985) 40 % der Pankreatitispatienten einen Diabetes mell.; in unserem Krankengut lag der Anteil bei 43 %. Bei allen unseren Patienten mit einer Pankreatitisdauer von länger als 10 Jahren ($n=6$) stellten wir einen Diabetes mell. fest.

Sarles und Sahel (1976) beschreiben die Manifestation eines Diabetes

mell. für durchschnittlich 9 Jahre nach Beginn der Erkrankung, nach Amann et al. (1984) setzt er schon ab einer mittleren Krankheitsdauer von 5,7 Jahren ein, bei allerdings hoher individueller Variabilität. Wir konnten jedoch keinen eindeutigen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit eines Diabetes und der Anamnesedauer errechnen, vielmehr scheint seine Inzidenz zusätzlich noch vom Patientenalter beeinflusst zu werden, da zwischen diesen beiden Variablen eine deutlichere Korrelation vermerkt wurde; ein Diabetes mell. Typ II dürfte dabei wegen des niedrigen Altersdurchschnitts unserer Patienten jedoch keine Rolle spielen. Eine signifikante Beziehung ($p < 0,01$) beobachteten wir zwischen dem Auftreten eines Diabetes mell. und der Schmerzreduktion bei unseren Patienten. Dieses Ergebnis kann u. U. mit einer diabetischen Polyneuropathie in Zusammenhang gebracht werden, die für die geringere Schmerzfrequenz im fortgeschrittenen Stadium der CP verantwortlich wäre.

4.1.6 Pankreasverkalkungen

Pankreasverkalkungen waren in unserem Krankengut bei 71 % der Fälle zu finden, in der Züricher Studie (Amann, 1980) lag der Anteil bei 72 % und bei den schon über zehn Jahre Erkrankten bei 100 %; in unserem Kollektiv wurden Pankreascalcifikationen bei allen Kranken mit sechs Anamnesejahren und mehr gesehen.

Zwar nehmen die Verkalkungen mit Dauer der CP zu (Marks et al., 1980), einen signifikanten Zusammenhang zur Anamnesedauer konnten wir aber nicht errechnen; dieser ergab sich jedoch, wie beim Diabetes mell., zwischen Calcifikationen und dem Patientenalter. Hierbei spielt also eventuell das Lebensalter der Patienten eine Rolle, diese Vermutung kann jedoch im Rahmen unserer Ergebnisse nicht näher begründet werden. Zudem muß die Feststellung der genauen Anamnesedauer bei den einzelnen Pankreatitisfällen kritisch betrachtet werden, da die Krankheit oft erst mit dem ersten akuten Schub apparent wird und dieser in einem Zeitraum von über fünf Jahren nach einem schleichenden Erkrankungsbeginn ausbrechen kann (Amann, 1980). Die Angabe der Anamnesedauer birgt so eine größere Fehlermöglichkeit in sich als das Patientenalter, dessen Datierung unproblematisch ist.

4.1.7 Exokrine Pankreasfunktion

Den Testergebnissen von Kondo et al. (1981) und Pedersen et al. (1982), die keine progrediente Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion mit der Dauer einer CP sehen, muß nach unserer Erhebung widersprochen werden (s. 3.1.5.1); dies bestätigt auch Amann (1980) in seiner Untersuchung.

Zwischen dem Einsetzen von Verkalkungen und der Manifestation einer exokrinen Pankreasinsuffizienz besteht nach Amann et al. (1984) ein zeitlicher Zusammenhang im Verlauf einer CP. Daß jedoch die exkretorische Sekretionseinschränkung den Pankreascalcifikationen vorausgeht (Banks et al., 1972); Amann et al., 1984), konnte bei unseren Patienten nur zum kleineren Teil beobachtet werden. Da bei über 40 % der Patienten mit starken pathologischen Veränderungen in der ERCP die Pankreassekretion erst gering oder mäßig eingeschränkt war, drängt sich die Vermutung auf, daß der Verlust der exokrinen Pankreasfunktion bei der CP erst später eintritt als das pathologisch-anatomische Korrelat der Organveränderungen. Bei den geringen und mäßigen Schweregraden bestand jedoch eine hohe Korrelation zwischen der ERCP und dem Sekretintest.

Diese Beobachtungen korrespondieren mit denen von Rosenberger (1982), bei dessen Untersuchungen sich im Tierexperiment eine exokrine Pankreasinsuffizienz erst manifestierte, wenn bereits mehr als 80 % des exkretorischen Drüsenparenchyms ausgefallen waren. Im Anfangsstadium der alkoholischen Pankreatitis hingegen kann die Sekretionsrate von Bicarbonat und Pankreasenzymen sogar erhöht sein, während sie erst mit progressiver Pankreasdestruktion abnimmt. Auch Kondo et al. (1981) sehen den Verlust der exokrinen und endokrinen Organfunktion erst nach dem Auftreten von Pankreasverkalkungen.

Insgesamt war in unseren Untersuchungen bemerkenswert, daß bei allen Fällen mit zehn und mehr Jahren Pankreatitisanamnese nicht nur Pankreasverkalkungen und ein Diabetes mell. vorlagen, auch ein akuter Krankheitsschub wurde nicht mehr diagnostiziert. Ebenso zeigten sich im zehnten Erkrankungsjahr im gesamten Patientenkollektiv starke pathologische Veränderungen in der ERCP sowie eine ausgeprägte exokrine Insuffizienz. Dieses Ergebnis ist mit den Beobachtungen von Amann et al. (1984) vereinbar, die für den Zeitpunkt der Diagnose von Pankreasverkalkungen, einer exokrinen sowie einer endokrinen Pankreasinsuffizienz eine fast

identische durchschnittliche Anamnesedauer von 5 bis 6 Jahren angeben. Die Entwicklung zu diesem Ausprägungsgrad der CP ist aber natürlich nicht an Jahreszahlen gekoppelt, sondern verläuft fließend.

Unsere gegenwärtigen Daten lassen jedoch keine exakte Interpretation über weitere Abhängigkeiten zwischen den genannten Parametern zu. Die Ergebnisse unserer Erhebung liegen aber durchaus im Rahmen früherer Studien über den Verlauf der CP und sind daher als repräsentativ für die weitere Auswertung bezüglich des Verhaltens der Disaccharidasen zu werten.

4.2 Laborparameter

4.2.1 Triglyceride

Bei der Untersuchung der Laborparameter unserer Pankreatitispatienten fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der individuellen Anamnesedauer und einer Triglyceriderhöhung, die sich als unabhängig von einem aktuellen Pankreatitisschub oder dem Patientenalter erwies. Schon Bonhomme (1972) sah in seinem Krankengut eine signifikante Hyperlipidämie bei CP.

Die von DiMagno und Go (1972) gemachte Beobachtung, daß bei einer Abnahme der exokrinen Pankreassekretion die Triglyceride im Blutserum ansteigen, kann nach einer Gegenüberstellung der Ergebnisse des Sekretin-Pankreozymin-Tests zu den Serumtriglyceriden von uns nicht bekräftigt werden: bei den Fällen mit stark eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion waren die Triglyceride nicht öfter erhöht als bei Patienten mit einer Reduktion der Pankreassekretion geringeren Ausmaßes.

Obwohl auch ein Diabetes mell. eine Hyperlipidämie Typ IV induzieren kann (Green, 1984), konnten wir in unserem Kollektiv keine direkte Beziehung zwischen diesem Parameter und einer Hypertriglyceridämie herstellen; bei einer diagnostizierten endokrinen Pankreasinsuffizienz waren die Serumtriglyceride nicht auffällig erhöht im Vergleich zu den Fällen mit intakter Inselzellfunktion.

Eine CP nur als Folge einer Hyperlipidämie vom Typ I, IV oder V verläuft meist nur akut-rezidivierend (Stafford und Grand, 1982) und wäre wegen dem Überwiegen des Alkohols als ätiologischem Faktor in unserem Krankengut unwahrscheinlich. Zwar bestand im Auftreten einer Hypertriglyceridämie kein Unterschied zwischen den Patienten, die bereits Alko-

holabstinenz üben, und den Fällen mit CP, die weiterhin Alkohol tranken; dennoch muß wohl eine sekundäre Triglyceriderhöhung, wie wir sie mit steigender CP-Dauer beobachteten, in erster Linie auf die Wirkung des Alkoholismus zurückgeführt werden (Buch et al., 1980).

Daß die Triglyceriderhöhung unter den Lactasemangelpatienten bei den Männern signifikant häufiger als bei den Frauen zu finden war, dürfte wohl an der längeren Anamnesedauer der männlichen Mitglieder der Untergruppe ILM liegen und stützt somit die These einer sekundären Hyperlipidämie. Bei der geringen Anzahl von Patienten in dieser Gruppe bedarf diese Beobachtung jedoch sicher noch einer Bestätigung durch eine Nachuntersuchung.

4.2.2 Cholesterin

Den für die Triglyceride festgestellten Zusammenhang eines Anstiegs bei längerer Krankheitsdauer konnten wir für das Serumcholesterin nicht nachvollziehen. Das Cholesterin war jedoch signifikant bei den Patienten mit einem akuten Pankreatitisschub erhöht, während sich hier die Serumtriglyceride ähnlich wie in den Fällen ohne akutem Rezidiv verhielten. Im Intervall der CP scheint eher eine Hypertriglyceridämie vorzukommen und diese liefert somit Hinweise für eine mögliche Hyperlipidämie Typ IV. Im akuten Schub waren dagegen Serumtriglyceride und Serumcholesterin gleich häufig erhöht. Nach Lehnert (1979) kann bei einem akuten Pankreatitisschub entweder durch eine vermehrte Lipolyse oder infolge Hemmung der Lipoproteinlipaseaktivität eine Hyperlipidämie vorgetäuscht werden.

4.3 Verhalten der Disaccharidasen

Während Ravich und Bayless (1983) eine ständige Verringerung der Lactaseaktivitäten mit Zunahme des Lebensalters sehen, bleiben nach den meisten anderen Autoren die Werte der Lactase ungefähr ab dem zehnten Lebensjahr des Menschen konstant. So ist es erstaunlich, daß nach unseren Biopsieergebnissen eine lineare Beziehung zwischen der Höhe der Lactaseaktivität und dem Patientenalter bei der Normalpopulation bestand, die nach Ausklammerung der Lactasemangelpatienten sogar noch deutlicher ausfiel. Dieser Zusammenhang konnte bei den drei untersuchten gastrointestinalen Erkrankungen jedoch nicht beobachtet werden, wobei die Alters-

verteilung der Normalpopulation durchaus mit der der pathologischen Fallgruppen vergleichbar ist. Da auch die absoluten Lactasewerte bei der Normalpopulation mit Abstand am höchsten gemessen wurden, liegt der Gedanke einer sekundären Erniedrigung der Enzymaktivitäten im Verlauf der untersuchten Krankheiten Chronische Pankreatitis, Leberzirrhose und Ulcus duodeni nahe.

Dies würde auch der Betrachtung des Anteils des ILM entsprechen, der beim Normalkollektiv niedriger ausfiel als bei den Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen. Dem steht aber entgegen, daß von einer sekundären Schädigung der Dünndarmmucosa nicht nur die Lactase betroffen wäre, deren Aktivität an der Zottenspitze am höchsten ist; auch die Trehalase würde wegen ihrer ähnlich geringen Kapazität gleichsinnig reagieren und müßte daher Anzeichen einer Aktivitätssenkung zeigen. Aber auch bei den anderen Disaccharidasen ergaben sich dafür keine Hinweise: im Gegensatz dazu stellten wir für die Leberzirrhose sogar signifikant höhere Saccharase- und Maltasewerte als bei der Normalpopulation fest. Somit kann die Vermutung einer generellen Disaccharidasenverringerung bei alkoholischer Schädigung der Dünndarmschleimhaut nicht bestätigt werden. Auch die Tatsache, daß zwar bei den Ulcuskranken mit Abstand die niedrigsten Lactasewerte gemessen wurden, der Anteil des ILM (15,2 %) jedoch nur wenig höher als bei der Normalpopulation (12,5 %) und geringer als bei der Leberzirrhose (21 %) und der CP (19 %, bei signifikant höheren Lactasewerten als bei Ulcus duodeni!), deckt den unzureichenden Beziehungsgrad zwischen absoluter Lactaseaktivität und Inzidenz des isolierten Lactasemangels des Erwachsenen auf (s. 2.6).

So scheint nur bei den Patienten mit Ulcus duodeni eine sekundäre Verringerung der Disaccharidasen vorzuliegen, da die Aktivitäten aller vier untersuchten Enzyme sich deutlich, meistens signifikant ($p < 0,05$) unter denen der übrigen Patientengruppen befinden. Unter Umständen verursacht bei Ulcus duodeni ein erniedrigter pH im Duodenum und Jejunum eine lokale Mucosaschädigung mit konsekutiver Verringerung der Disaccharidasenaktivitäten. Der leicht erhöhte Prozentsatz des ILM bei Ulcus duodeni im Vergleich zum Normalkollektiv scheint daher eher zufällig zu sein, weil sowohl die Lactase- als auch die Trehalaseaktivitäten bei Ulcus duodeni signifikant geringer waren als bei der Normalpopulation und wir den ILM nach dem Quotienten Lactase/Trehalase kleiner 0,3 definierten (s. 2.6).

Zwischen der CP und der Normalpopulation zeigten sich weder signifikante Differenzen in den Disaccharidasenaktivitäten der Dünndarmschleimhaut noch konnte aus dem unterschiedlichen Anteil des ILM von 12,5 % der Normalpopulation zu 19,0 % der CP eine Signifikanz ($p=0,05$) errechnet werden. Die Vermutung von Lohse et al. (1982), daß der ILM des Erwachsenen stark gehäuft nur bei der CP auftritt, kann somit nicht bestätigt werden. Da der Prozentsatz des ILM bei den Leberzirrhotikern mit 21 % noch etwas höher als bei der CP liegt, kann die Hypolactasie nicht als möglicher selektiver Indikator der genetischen Disposition zu einer dieser beiden Krankheiten nach langjährigem Alkoholabusus betrachtet werden; auch als gemeinsame Disposition wäre der ILM bei diesen beiden unterschiedlichen Krankheitsbildern nicht denkbar. Die Prozentsätze des ILM bleiben bei allen vier untersuchten Patientenklassen in etwa in dem Rahmen, der in der Literatur für Mitteleuropa als normal bezeichnet wird (10 - 20 %, s. 1.2.2.2). Die leichte Häufung des ILM bei den beiden alkoholischen Organschädigungen (CP, Leberzirrhose) kann somit nicht für die Erforschung ihrer Ätiologie verwertet werden, da die festgestellte Frequenz insgesamt zu gering ausfällt. Auf die Genese dieser Erkrankungen nehmen sicherlich noch andere zusätzliche Faktoren außer dem Alkohol Einfluß.

4.4 Bedeutung des Lactasemangels

Zwischen den Untergruppen "Lactase normal" und "isolierter Lactasemangel" zeigten sich bei keiner der vier untersuchten Patientengruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens der anderen Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut. Die Existenz eines ILM beeinflusst demnach nicht die Aktivitäten der Saccharase, Trehalase oder Maltase und ist somit als streng isoliertes Phänomen zu werten.

Bei einer Gegenüberstellung der Untergruppen LN und ILM der CP fällt bei den Lactasemangelpatienten die schwerere Symptomatik der Erkrankung auf. Obwohl die ILM-Patienten ihren Alkoholkonsum stärker reduzierten als die Fälle mit normalen Lactasewerten (wahrscheinlich wurden sie durch den Schweregrad der Symptomatik dazu gezwungen), war der Anteil an untergeordneten Kranken sowie die Inzidenz der akuten Pankreatitisschübe in der Untergruppe ILM deutlich höher. Auch die Ergebnisse der speziellen Pankreasdiagnostik (ERCP, Sekretin-Pankreozymin-Test, Verkalkungen) fielen klarer zuungunsten der Hypolactasiefälle aus, als es die Differenz

der durchschnittlichen Anamnesedauer zwischen den beiden Untergruppen ILM und LN erwarten läßt.

Zwar fanden wir bei unseren Fällen mit ILM eine längere Krankheitsdauer der CP vor, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ILM und der Anamnesedauer der Patienten konnten wir jedoch statistisch nicht errechnen. Die Theorie eines sekundären Lactasemangels nach langjähriger CP wäre damit weitgehend widerlegt.

Durch obige Beobachtungen stellt sich somit die Frage, ob eine die alkoholische Pankreatitis begleitende Hypolactasie eventuell zu einem schwereren Krankheitsverlauf disponiert als bei Normolactasie. Interessant wäre hierbei zu erfahren, ob es Unterschiede in der Alkoholexpositionszeit für die Entwicklung einer CP im Hinblick auf das Vorkommen eines Lactasemangels gibt; diese Frage konnte jedoch in unserer Erhebung nicht ausreichend beantwortet werden (s.2.3). Ein genetischer Unterschied im Krankheitsverlauf der alkoholischen CP wurde schon von Marks et al. (1980) zwischen weißen und schwarzen Patienten in Südafrika entdeckt, bei den letzteren fiel sowohl die Symptomatik als auch die Prognose schlechter aus. Dabei könnte vielleicht eine Rolle spielen, daß bei Schwarzen in Südafrika deutlich häufiger ein ILM auftritt als bei den Weißen; wie sich jedoch die Lactaseaktivitäten bei den schwarzen Pankreatitisfällen im Vergleich zu den weißen Patienten verhielten, wurde von Marks et al. (1980) nicht eruiert.

Den Ergebnissen von Lembcke et al. (1985), die die Bedeutung eines ILM für die Ätiologie einer CP bestreiten und somit der Annahme einer genetischen Assoziation beider Erkrankungen widersprechen, muß nach den nun durch diese prospektive Untersuchung vorliegenden Informationen zugestimmt werden.

Als Fazit dieser Arbeit bleibt festzuhalten, daß eine statistische Analyse zwar eine Hilfestellung für die richtige Einschätzung von Beobachtungen aus der medizinischen Praxis geben kann, ihre Ergebnisse jedoch bei einem begrenzten Kollektiv nur unter Vorsicht Rückschlüsse zulassen. Um als Konsequenz Ergebnisse für den klinischen Alltag bei der diagnostischen und prognostischen Bewertung der CP zu gewinnen, müssen einige Resultate dieser Erhebung wohl noch in weiteren Untersuchungsreihen einer Überprüfung unterzogen werden.

Die Suche nach einem genetischen Marker, der die Entstehung von gastro-intestinalen Erkrankungen wie der chronischen Pankreatitis oder der Leberzirrhose begünstigt, ist vor allem für die Früherkennung, die Prophylaxe

laxe und den rechtzeitigen Beginn einer Therapie, soweit sie überhaupt möglich ist, von elementarer Bedeutung. Welche Rolle dabei den Disaccharidasen bei der Erforschung des genetischen Hintergrundes von chronischen Krankheiten des Verdauungstraktes zukommt, ist bis jetzt ebenso unbekannt wie der Modus dieser möglichen Interaktion; nach den Ergebnissen dieser Arbeit dürften sie keine Bedeutung dafür haben. Da aber fundierte Kenntnisse über die molekulare Zusammensetzung der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut bisher gering sind, könnten bei einer Entdeckung von monoklonalen Antikörpern gegen die Bürstensaummembran der Dünndarmschleimhaut vielleicht entscheidende Fortschritte gelingen (Rossi und Lentze, 1984); dadurch könnte in Zukunft ein detailliertes Wissen über die Biosynthese von Disaccharidasen sowie über die Entwicklung und Abschwächung ihrer Aktivitäten aufgebaut werden.

5 Zusammenfassung

Bei 63 konsekutiven Patienten mit chronischer alkoholischer Pankreatitis wurden prospektiv Disaccharidasenaktivitäten in der Duodenal- bzw. Jejunalschleimhaut gemessen. Dazu und untereinander wurden die zugehörigen folgenden Daten in Beziehung gesetzt: aus Anamnese und Allgemeinbefund Alter, Geschlecht, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie klinischer Verlauf, aus der speziellen Pankreasdiagnostik ERCP-, Röntgen- und Sekretionsbefund, aus dem Laborstatus Blutfette, Harnsäure, Leberwerte, Serumkalzium und -lipase. Die Disaccharidasenaktivitäten wurden verglichen mit den Befunden von 88 Patienten ohne nachweisbare gastroenterologische Erkrankung, von 62 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose als Beispiel für eine andersartige alkoholbedingte Organschädigung sowie von 46 Patienten mit Ulcus duodeni.

Der klinische Verlauf der chronischen Pankreatitis (=CP) war nicht unterschieden zwischen Patienten, die bis zur stationären Aufnahme Alkohol getrunken hatten und solchen, die zuvor abstinent geworden waren. Bei chronischer Pankreatitis mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren oder mehr trat kein akuter Schub und keine Fermententgleisung mehr auf, in allen Fällen bestanden dann eine exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz sowie ausgeprägte morphologische Veränderungen am Gangsystem. Schon nach sechs Jahren klinischer Manifestation wurden immer Organverkalkungen röntgenologisch nachgewiesen.

Ein Zusammenhang zwischen der Schmerzinzidenz sowie den Pankreascalcifikationen, Organdestruktionen in der ERCP oder dem Auftreten von Pankreaspseudocysten konnte nicht festgestellt werden. Die Schmerzregression im fortgeschrittenen Krankheitsstadium scheint weniger an eine exokrine Insuffizienz oder an Pankreasverkalkungen als vielmehr an einen gleichzeitigen Diabetes mell. gekoppelt zu sein; auch ein akuter Pankreatitisschub wurde bei Diabetikern signifikant seltener beobachtet. Während mit steigender Anamnesedauer eine Hypertriglyceridämie gehäuft vorkommt und somit als sekundäre Komplikation der Erkrankung gesehen werden kann, ist das Serumcholesterin vornehmlich nur während eines akuten Krankheitsschubs erhöht.

Zur Definition eines isolierten Lactasemangels (=ILM) der Dünndarmschleimhaut wurde der Lactase/Trehalase-Quotient verwendet; unterhalb des Grenzwertes des Quotienten von 0,3 zeigte sich sowohl arithmetisch als auch in der grafischen Darstellung der Verteilungsfunktion eine

deutliche Abtrennung der Lactasemangelfälle von den Patienten mit Normolactasie.

Der Krankheitsverlauf der CP scheint bei Patienten mit gleichzeitigem ILM schwerer auszufallen als bei den Fällen mit normaler Lactaseaktivität (=LN). So fanden wir in der Untergruppe ILM nicht nur signifikant häufiger untergewichtige Kranke und eine höhere Gesamtzahl von akuten Pankreatitisschüben, sondern auch häufiger Pankreasverkalkungen und stark pathologische Untersuchungsergebnisse des Sekretin-Pankreozymin-Tests. Eine Triglyceriderhöhung wurde bei Hypolactasie öfter als in der Untergruppe LN beobachtet.

Zwar hatten die Patienten mit ILM eine längere mittlere Anamnesezeit der CP als die Untergruppe LN, da aber eine lineare Beziehung zwischen Krankheitsdauer und Hypolactasie nicht hergestellt werden konnte, erscheint ein sekundärer Lactasemangel im Verlauf einer CP unwahrscheinlich; außerdem wurde mit steigender Erkrankungsdauer kein Absinken der absoluten Lactaseaktivitäten als negative Korrelation vermerkt. Bei einem Vergleich der Untergruppen LN und ILM bezüglich der Aktivitäten der anderen Disaccharidasen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede; auch dies stellt einen Hinweis für einen isolierten primären Lactasemangel dar, da bei einer sekundären Hypolactasie im Rahmen einer Mucosaschädigung auch die anderen Enzyme (vor allem die Irehalase) betroffen wären.

Bei der Gegenüberstellung der Biopsiebefunde der CP zu denen des Normalkollektivs sowie der Leberzirrhose und dem Ulcus duodeni ergaben sich für das Normalkollektiv die mit Abstand höchsten Lactaseaktivitäten und der geringste Anteil eines ILM (12,5 %). Auch zeichnete sich nur bei der Normalpopulation ein Anstieg der Lactaseaktivität bei zunehmendem Lebensalter ab, nicht jedoch bei den genannten gastrointestinalen Erkrankungen.

Die geringeren absoluten Lactasewerte bei den drei pathologischen Fallgruppen sind unabhängig von der Inzidenz eines ILM zusehen, da für dessen Diagnose die Irehalaseaktivität berücksichtigt wurde. Eine sekundäre Verringerung aller Disaccharidasen liegt nur beim Ulcus duodeni vor, vermutlich aufgrund einer regionalen Schädigung der Dünndarmmucosa. Bei der Leberzirrhose haben wir signifikant höhere Saccharase- und Maltaseaktivitäten als bei den drei Vergleichsgruppen gemessen. Auch die Frequenz des ILM fiel bei der Leberzirrhose mit 21 % am höchsten aus.

Der bei dem Kollektiv mit alkoholischer Pankreatitis gefundene Anteil

des ILM war mit 19,0 % gegenüber der Normalpopulation nicht signifikant erhöht. Da dieser Prozentsatz sich sogar noch unter dem der alkoholischen Leberzirrhose befindet, scheidet der ILM als selektiver Indikator einer genetischen Disposition zu einer CP nach langjährigem Alkoholismus aus.

Literaturverzeichnis

- Alpers, D.H. und Seetharam, B. (1983) Pathophysiology of diseases involving intestinal brush border proteins. In: New England Journal of Medicine, 296, 1047
- Alpers, D.H. (1981) Carbohydrate ingestion: effects of monosaccharide inhibition and enzyme degradation on lactase activity. In: Lactose digestion: Clinical and Nutritional Implications. (Ed.) Page, D.M. and Bayless, T.M., S. 58-68, Baltimore 1981, John Hopkins University Press
- Amann, R.W. (1980) Zur Klinik und Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis. In: Schweizer Medizinische Wochenschrift, 110, 1322-7
- Amann, R.W., Akovbiantz, A., Largiader, F., Schueler, G. (1984) Course and outcome of chronic pancreatitis. In: Gastroenterology, Vol. 86, No. 5, Pt 1, 820-8
- Antonowicz, I., Lebenthal, E., Shwachman, H. (1978) Disaccharidase activities in small intestinal mucosa in patients with cystic fibrosis. In: Journal of Pediatrics, 92, 214
- Asp, N., Dahlquist, A. (1974) Intestinal beta-galactosides in adult low lactase activity and in congenital lactase deficiency. In: Enzyme 18, 84-102
- Balas, D., Sémestas-Balas, F., et al. (1980) Effects of pancreatic duct ligation on the hamster intestinal mucosa. In: Digestion, 20, 157-67
- Bank, S., Marks, I., Lovic, B., Novis, B., Barbezat, G. (1972) Precalcific pancreatitis. In: South African Journal of Medicine, 46, 2093-7
- Baraona, E., Pirola, R.C., Lieber, C.S. (1974) Small intestine damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat. In: Gastroenterology, 66, 226, 141-70
- Batt, R.M., Bush, B.M., Peters, T.J. (1973) Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with naturally occurring exocrine pancreatic insufficiency. In: Gut 20, 709-15
- Baum, R., Iber, F. (1973) Alcohol, the pancreas, pancreatic inflammation and pancreatic insufficiency. In: The American Journal of Clinical Nutrition, 26, March 1973, 347-51
- Bergoz, R. (1980) Les déficits en disaccharidases. In: Revue Médicale de Suisse Romande, 100, 55-68

- Bernades, P., Belghiti, J., et al. (1983) Histoire naturelle de la pancréatite chronique. In: *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 7, 8-13
- Bianchi Porro, G., Petrillo, M., Parente, F. (1981) Recurrent abdominal pain and lactose intolerance. In: *British Medical Journal*, 283, 501
- Bode, J., Knüppel, H., Schwerk, W., Bode, C. (1982) Activities of cytoplasmatic, mitochondrial and brush border enzymes in the jejunal mucosa of chronic alcoholics. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 20, 228-33
- Bolte, J.P., Schönhage, F., Förster, E. (1973) Zur diagnostischen Bedeutung der Irehalose-Belastung bei Malassimilationssyndromen. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 98, 1358-62
- Bonhomme, Y. (1972) Contribution a l'étude des relations entre les lipides sérique et le pancreas au cours des pancreatites et des dyslipidemies d'étiologies diverses. Lyon 1972, Theses de Doctorat en Pharmacie
- Bornman, P.L., Marks, I.N., et al. (1980) Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? In: *British Journal of Surgery*, 67, 425
- Broszinski, F., Fami, K., Grosberg, S., Wapnik, S. (1979) Regeneration of jejunal mucosa during recovering from malnutrition and pancreatic insufficiency. In: *American Journal of Gastroenterology*, 78 (8), 495-501
- Buch, A., et al. (1980) Hyperlipidemia and pancreatitis. In: *World Journal of Surgery*, 4, 307-14
- Caspary, W.F. (1983) Kohlenhydratintoleranz. In: Schwiegk, H., Buchborn, E. (Hrsg.) *Handbuch der Inneren Medizin*, Bd. 3, Teil 3a, 627-47, Springer-Verlag 1983
- Cook, G.L. (1967) Malabsorption. In: *British Medical Journal*, 1 (540), 613-17
- Copenhagen Pancreatitis Study (1981) An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 16, 305
- Descos, L., Duclieu, Z., Minaire, Y. (1977) Exocrine pancreatic insufficiency and primitive malnutrition. In: *Digestion*, 15, 90-95
- Dhatt, P.S., Sabharwal, H.S., et al. (1983) Disaccharide intolerance and Indian childhood cirrhosis. In: *Indian Pediatrics*, 20 (7), 503-7

- DiMagno, E., Go, V. (1972) Exocrine pancreatic insufficiency: current concepts of pathophysiology. In: *Postgraduate Medicine*, 52 (1), 135-40
- DiMagno, E., Go, V., Summerskill, W. (1973) Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. In: *New England Journal of Medicine*, 280 (16), 813-15
- DiMagno, E., Malagaleda, J., Go, V. (1975) Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. In: *Annals of New York Academy of Sciences*, 252, 200-7
- Diwok, K., Hütter, H.J. (1968) Lactaseaktivität im Dünndarm bei experimenteller Pankreatitis. In: *Acta Biologica Medica*, 20 (1), 91-95
- Durbec, J.P., Sarles, H. (1978) Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases: Relationship between the relative risk of developing pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. In: *Digestion*, 18, 337-50
- Girdwood, A., Marks, I.N., Bornman, P. (1981) Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? In: *Journal of Clinical Gastroenterology*, 3, 241-45
- Green, P. (1983) Alcohol, nutrition and malabsorption. In: *Clinics in Gastroenterology*, 12 (2), 563-71
- Grendell, J. (1983) Nutrition and absorption in pancreas disease. In: *Clinics in Gastroenterology*, 12 (2), 552-62
- Güller, R., Kayasseh, L., Haas, H.G. (1973) Osteoporose und Lactoseintoleranz. In: *Schweizer Med. Wochenschrift*, 103, 107-9
- Horstkotte, H., Freise, J., et al. (1985) Hereditäre chronisch-calcificierende Pankreatitis. In: *Deutsche Med. Wochenschrift*, 110 (19), 753-58
- Jussila, J., Sivula, A., Salmi, H.J. (1972) Effects of ulcer surgery on disaccharidases activities of the small bowel and on lactose absorption. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 7 (4), 315-20
- Kuntzen, O. (1985) Intestinaltrakt. In: (Kaess, H., Kuntzen, O., Liersch, M., Lieske, M.) *Gastroenterologische Labordiagnostik*, Springer-Verlag, 49-83
- Kasper, H. (1974) Diät bei Magen-Darm-Erkrankungen. In: *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 50 (2), 47-49

- Kelch, L., Adlung, J., Grazikowske, H., Ritter, U. (1976) Milchintoleranz, Lactoseintoleranz und Lactasemangel nach Magenteilresektion. In: *Der Chirurg*, 47, 280-3
- Kirsner, J. (1969) Clinical observations on malabsorption. In: *Medical Clinics in North America*, 53 (5) 1169-94
- Kondo, T., Hayakawa, T., Noda, A. (1981) Follow-up study of chronic pancreatitis. In: *Gastroenterologica Japonica*, 16, 46
- Kwong, W., Seetharam, B., Alpers, D. (1978) Effect of exocrine pancreas insufficiency on small intestine of the mouse. In: *Gastroenterology*, 74, 1277-82
- Lankisch, P., Hierholzer, E., et al. (1980) HLA-Antigens in acute and chronic pancreatitis. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 18, 524
- Lehnert, P. (1979) Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. In: *Der Internist*, 20, 321-30
- Lembcke, B., Kraus, B., Lankisch, P. (1985) Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis. In: *Hepatogastroenterology*, 32 (3), 149-51
- Löffler, A., Filippini, L., Pulver, W. (1971) Exokrine Pankreasinsuffizienz bei familiärer Hyperlipoproteinämie. In: *Schweizer Med. Wochenschrift*, 101, 634-37
- Lohse, J., Kuntzen, O., Kaess, H. (1982) High incidence of isolated lactase deficiency in chronic alcoholic pancreatitis. In: *Digestion*, 25, 50 A
- Marks, I., Girdwood, A., Banks, S., Louw, H.J. (1980) The prognosis of alcohol-induced calcific pancreatitis. In: *South African Medical Journal*, 57 (16), 640-3
- Paris, J., Gerard, A., Delmotte, J.S. (1972) Insuffisance en lactase des sujets ulcéreux gastro-duodénaux en poussée évolutive. In: *Nouvelle Presse Médicale*, 1 (3), 198
- Pedersen, N.I., Andersen, B.N., et al. (1982) Chronic pancreatitis in Copenhagen. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 17, 925
- Perlow, W., Baraona, F., Lieber, C.S. (1977) Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics. In: *Gastroenterology*, 72, 680-4
- Pitchumoni, C.S., Sonnenshein, M. (1980) Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. In: *American Journal of Clinical Nutrition*, 33, 631

- Portela-Gomes, G., Martin, M., Correia, P. (1974) Ultrastructural changes of jejunal epithelial cells in liver cirrhosis. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 9, 657-63
- Ramnaud, J.C., Modigliani, R., Bernier, J. (1973) The method of intraluminal perfusion of the small intestine. In: Digestion, 9, 343-56
- Ravich, W., Bayless, T. (1983) Carbohydrate absorption and malabsorption. In: Clinics in Gastroenterology, 12 (2), 335-52
- Regan, P., DiMagno, E. (1980) Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. In: Gastroenterology, 78, 484-7
- Römer, H., Urbach, R., Gomes, M., Lopes, A. (1983) Moderate and severe protein energy malnutrition in childhood: effects on jejunal mucosa morphology and disaccharidase activities. In: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2, 459-64
- Rosenberger, J. (1982) Nachsorgeprobleme bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. In: Leber, Magen, Darm, 12 (2), 80-84
- Rossi, E., Lentze, J.M. (1984) Clinical significance of enzymatic deficiencies in the gastrointestinal tract with particular reference to lactase deficiency. In: Annals of Allergy, 53, 6 pt 2, 649-56
- Saharia, P., Margolis, S., Zuidema, G., Cameron, J. (1977) Acute pancreatitis with hyperlipemia. In: Surgery, 82, 60-7
- Sahel, J., Cros, R., Bourry, J., Sarles, H. (1982) Clinico-pathological conditions associated with pancreas divisum. In: Digestion, 23, 1
- Sahi, I., Launiala, K., Laitinen, H. (1983) Hypolactasia in a fixed cohort of young Finnish adults. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 18, 865-70
- Sarles, H., Sahel, J. (1976) Chronische Pankreatitis. In: Schwiegk, H. (Hrsg.) Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 3, Teil 6, 5. Aufl., 795-810
- Sarles, H., Laugier, R., et al. (1983) The pancreas. In: Kern, F., Blum, H. (Hrsg.) The Gastroenterology Annual, 5, 79, Elsevier-Verlag, Amsterdam, 1983
- Sarles, H. (1984) Epidemiology and physiopathology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. In: Clinics in Gastroenterology, 13 (3), 895-910
- Savilathi, E., Launiala, K., Kutunen, P. (1983) Congenital lactase deficiency. In: Archives of disease in childhood, 58 (4), 246-52

- Scurro, L., Vantini, I., Piobella, W. (1983) Evolution of pain in chronic relapsing pancreatitis: a study of operated and non-operated patients. In: American Journal of Gastroenterology, 78 (8), 495-501
- Seely, S. (1982) Diagnosis and treatment of lactose intolerance. In: British Medical Journal, 284, 598
- Skovbjerg, H. (1981) Immunelectrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins: the longitudinal distribution of peptidases and disaccharidases. In: Clinica Chemica Acta, 112, 253-5
- Stafford, R., Grand, R. (1982) Hereditary disease of the exocrine pancreas. In: Clinics in Gastroenterology, 11 (1), 141-70
- Sterchi, E. (1981) The distribution of brush border peptidases along the small intestine of the adult human. In: Pediatric Research, 15, 884-5
- Uribe, M., Marquez, M., Garcia-Ramos, G. (1980) Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactose-deficient patients. In: Digestive Diseases and Sciences, 25 (12), 924-28
- Warshaw, A. (1984) Pain in chronic pancreatitis. In: Gastroenterology, 86 (5), 987-9
- Weinstein, L.D., Herskovic, I. (1968) Rectal seepage of oil in a patient with celiac disease and secondary pancreatic insufficiency. In: American Journal of Digestive Diseases, 13 (8), 762-5
- Worning, H. (1984) Chronic pancreatitis: pathogenesis, natural history and conservative treatment. In: Clinics in Gastroenterology, 13 (3), 871-911
- Yen, S., Hsieh, C., MacMahon, B. (1982) Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. In: American Journal of Epidemiology, 116, 407
- Zastrow, R. (1974) Gastrogene und pankreatogene Verdauungsinsuffizienz. In: Zeitschrift für Innere Medizin, 29 (22), 936-40

L e b e n s l a u f

Name	Franz Brandl
geboren	am 17.03.59 in Hilpoltstein
Konfession	röm.-kath.
Familienstand	seit 15.10.85 verheiratet mit Margit Brandl, geb. Heil, Lehrerin am 17.12.86 Geburt unserer Tochter Kristina
Eltern	Vater: Franz Brandl, gest. 12.08.87 bis 1975 Verwaltungsangestellter Mutter: Maria Brandl, geb. Meixner, Hausfrau
Geschwister	drei Schwestern
Schulbesuch	1965 - 1969 Grundschule Hilpoltstein 1969 - 1978 Gymnasium Hilpoltstein Abschluß: Reifezeugnis
Zivildienst	01.10.78-31.01.80 beim BRK Roth-Schwabach
Studium der Humanmedizin	April 1980 - Oktober 1986 an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Approbation	Dezember 1986
Ärztliche Tätigkeit	seit 1. Mai 1987 wissenschaftliche Hilfs- kraft am Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin der LMU München

München, 25. September 1987

